

**FELIPE LAZAR JÚNIOR**

---

# **TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E ÍNDICES DE PULSATILIDADE DAS ARTÉRIAS UTERINA E CARÓTIDA INTERNA NA PÓS-MENOPAUSA**

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. LUCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

**UNICAMP  
2001**

**FELIPE LAZAR JÚNIOR**

---

---

**TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL  
E ÍNDICES DE PULSATILIDADE DAS  
ARTÉRIAS UTERINA E CARÓTIDA  
INTERNA NA PÓS-MENOPAUSA**

---

---

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Tocoginecologia

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. LUCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

**UNICAMP  
2001**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

L45t Lazar Júnior, Felipe  
Terapia de reposição hormonal e índices de  
pulsatilidade das artérias uterina e carótida interna na  
pós-menopausa / Felipe Lazar Júnior. Campinas, SP :  
[s.n.], 2001.

Orientador : Lucia Helena Simões da Costa Paiva  
Tese ( Mestrado) Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estrógenos. 2. Doppler, ultra - sonografia. 3.  
Doença coronariana. Menopausa – Hormonioterapia. I.  
Lucia Helena Simões da Costa Paiva. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
IV. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: FELIPE LAZAR JÚNIOR**

**Orientadora: Profª . Drª . LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA**

### **Membros:**

**1.**

**2.**

**3.**

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 09/10/2001**

*Desde cedo, aprendi com ele  
que nada se obtém sem  
esforço e dedicação.  
Ela sempre esteve presente.  
Com ele conheci o respeito, dignidade, honestidade,  
integridade, sinceridade.  
Ela sempre presente.  
Ele me ensinou Futebol.  
Teve poucos amigos. Na verdade todos queriam tê-lo, porém,  
Poucos, mas grandes amigos  
Ensinou-me o significado da palavra Amizade.*

*Ela presente.  
Queria muito Ele, hoje aqui ao meu lado.  
Ela preenche, sempre presente.*

*Obrigado meu Pai e minha Mãe por me ensinarem  
tudo que eu sei e que sou.  
Quiçá possa ser para os meus filhos o que vocês são para mim*

*Muito Obrigado...*

## ***Dedico este trabalho...***

*À minha esposa e companheira Maria Cristina,  
pelo apoio e estímulo constantes e por  
ter gerado como fruto de nosso Amor  
o que eu possuo de mais importante na vida,  
meus três filhos,*

*A eles, Felipe, Fernando e Flavio (Pi, Fê e Fla),  
pela involuntária compreensão do precioso tempo  
subtraído de nossa convivência familiar,*

*Aos meus pais, Felipe (in memoriam) e Nassima,  
pela educação e ensinamentos com respeito  
aos valores mais sólidos de minha formação,*

*Aos meus irmãos Fred e Helô (in memoriam)  
pelo apoio e prazer de tê-los sempre ao meu lado.*

*Toda grande obra da humanidade feita pelo homem,  
tem sempre a contribuição imprescindível e inestimável da  
Mulher, seja na sua elaboração ou execução.*

*Não poderia ser diferente,*

*Obrigado Suely Carvalho e S<sup>ra</sup>. Lourdes de Souza Penteado  
pela ajuda e pelos Domingos que  
convivemos nos últimos dois anos.*

*À minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Lucia Helena Simões da Costa Paiva,  
pela preciosa ajuda na elaboração deste estudo,  
pela presença constante na confecção de cada linha desta dissertação,  
pela firmeza de opinião e segurança com que me orientou  
conferindo-me o equilíbrio necessário à elaboração e sucesso deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto,  
que além de transmitir parte de seu enorme domínio e conhecimento no assunto,  
será por mim sempre lembrado pelo carinho, amizade e simplicidade  
que me dedicou neste curto, porém inesquecível, período da minha vida.*



# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, pela amizade, pelo exemplo de pesquisador, por despertar em mim a vontade de segui-lo e nele se espelhar, pelas sugestões e pela substancial colaboração na revisão final deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. José Guilherme Ceccatti, responsável pelos primeiros ensinamentos em metodologia e por contagiar-me com a paixão que dedica à epidemiologia clínica e em especial com o tipo de estudo realizado – Ensaio Clínico.*

*Aos amigos Mauricio de Sena Martins, Valdir Tadini e Cecília Maria Roteli Martins, por me conduzirem à iniciação científica e pela confiança e amizade a mim dedicadas.*

*À Dr<sup>a</sup> Maria Nieves Monterroso Félix, que através do carinho e apoio concedidos, proporcionou contribuição de inestimável valor à realização deste trabalho.*

*À Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Marchesini, pela paciência e colaboração nos ensinamentos práticos na ultra-sonografia com Doppler em cores das artérias carótidas.*

*Ao Dr. José Domingos Borges e Marcos Durante pela colaboração, cedendo parte do Ambulatório de Climatério do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros.*

*A Dr<sup>a</sup> Márcia Maria Auxiliadora de Aquino pelo apoio e amizade.*

*Ao Edson Z. Martinez, pela valiosa ajuda e paciência na realização da estatística deste trabalho.*

*Aos sócios e amigos Wu Nan Kwang, Julio César Nunes Cristofolli e Telmo Ricardo Rodrigues pela ajuda e por cederem as instalações da Unison – Diagnósticos por Imagem, para a realização deste trabalho.*

*Ao Dr. João Baptista do Amaral Moura pelo apoio e por incentivar e ceder em nome da Unimed de São Paulo o Centro de Diagnósticos Paraíso (CDU – Paraíso) para a realização deste estudo.*

*À enfermeira Janice e a todos do departamento científico do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros pela colaboração.*

*Ao amigo Jorge C. Bento, pela ajuda e companhia nas horas difíceis.*

*Aos Médicos funcionários e residentes do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros pela ajuda e amizade.*

*À Assessoria Técnica do CAISM: Sueli Chaves, Cylene Camargo, Maria do Rosário Zullo, William Alexandre de Oliveira, Néder Piagentini do Prado, Sueli Regina Silveira, Marcia Fávaro Fussi e Fernanda Atibaia Fráguas, pela ajuda e carinho que me dispensaram.*

*Ao Klésio Palhares e Margarete Donadon pelo apoio e amizade.*

*A todos os Professores do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, que contribuíram intensamente na minha formação objetivando o êxito deste trabalho.*

Este estudo contou com  
financiamento da FAPESP,  
através do processo n<sup>o</sup>. 99/12311-1

E com a colaboração do Laboratório Medlley  
no fornecimento dos medicamentos e  
placebo



# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Tabelas e Ilustrações	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	1
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo geral	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. Sujeitos e Métodos	17
3.1. Desenho do Estudo	17
3.2. Tamanho amostral	17
3.3. Critérios e procedimentos para a seleção de sujeitos	18
3.4. Variáveis	21
3.5. Técnicas, testes e exames	25
3.6. Instrumentos para a coleta de dados	36
3.7. Coleta de dados	36
3.8. Acompanhamento de sujeitos	37
3.9. Critérios para descontinuação	38
3.10. Processamento dos dados	39
3.11. Análise dos dados	40
3.12. Aspectos éticos	40
4. Resultados	43
5. Discussão	54
6. Conclusões	68
7. Referências Bibliográficas	69
8. Bibliografia de Normatizações	79
9. Anexos	80
9.1. Anexo 1 – Lista de Verificação	80
9.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	81
9.3. Anexo 3 – Ficha Clínica	82

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

<b>IP</b>	Índice de pulsatilidade
<b>%</b>	Porcentagem
<b><math>\theta</math></b>	Ângulo
<b><math>\mu</math></b>	Micro
<b><math>\Delta f</math></b>	Diferença de frequência
<b><math>\mu m</math></b>	Milimicra
<b>ANOVA</b>	<i>Analysis of variance</i>
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>c</b>	Velocidade de propagação do som no tecido vivo (1.540m/s).
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cm<sup>2</sup></b>	Centímetro quadrado
<b>cos</b>	Co-seno
<b>CRISP</b>	Central de Radioimunoensaio do Estado de São Paulo
<b>dl</b>	Decilitro
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>f</b>	Frequência do transdutor
<b>FAPESP</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<b>FSH</b>	Hormônio Folículo-Estimulante
<b>HDL2</b>	Sub-fração 2 da lipoproteína/fração de alta densidade do colesterol
<b>HDL-C</b>	Lipoproteína/Fração de alta densidade do colesterol

<b>HMLMB</b>	Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros
<b>IR</b>	Índice de resistência
<b>kg</b>	Quilograma
<b>l</b>	Litro
<b>LDL-C</b>	Lipoproteína/Fração de baixa densidade do colesterol
<b>mg</b>	Miligrama
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>mUI</b>	Miliunidade
<b>pg</b>	Picograma
<b>R<sup>2</sup></b>	Coeficiente de correlação
<b>SAS/IML</b>	Statistical Analysis System/Interactive Matrix Language
<b>TRH</b>	Terapia de reposição hormonal
<b>UI</b>	Unidades internacionais
<b>V</b>	Velocidade
<b>VD</b>	Velocidade diastólica mínima
<b>VLDL-C</b>	Lipoproteína/Fração de muito baixa densidade do colesterol
<b>VM</b>	Velocidade média
<b>VS</b>	Velocidade sistólica máxima

# Lista de Tabelas e Ilustrações

---

	Pag
<b>Tabela 1</b>	Características clínicas das mulheres segundo os grupos. 44
<b>Tabela 2</b>	Níveis médios basais de FSH, estradiol plasmático e espessura endometrial nas mulheres segundo o grupo. 44
<b>Tabela 3</b>	Níveis plasmáticos de colesterol total, frações e triglicérides, no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 45
<b>Tabela 4</b>	Médias da pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 46
<b>Tabela 5</b>	Níveis médios de estradiol plasmático (pg/ml) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 47
<b>Tabela 6</b>	Média da espessura do endométrio (mm) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 47
<b>Tabela 7</b>	Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias uterinas no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 48
<b>Tabela 8</b>	Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias carótidas no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo. 50
<b>Tabela 9</b>	Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas no tempo inicial, quatro e 12 semanas nas mulheres do grupo experimental com estradiol plasmático inferior a 40 pg/ml no início do estudo e superior a 40 pg/ml nos tempos quatro e 12 semanas. 52
<b>Gráfico 1</b>	Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina esquerda segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos. 49
<b>Gráfico 2</b>	Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina direita segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos. 49



<b>Gráfico 3</b>	Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria carótida esquerda segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos.	<b>51</b>
<b>Gráfico 4</b>	Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria carótida direita segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos.	<b>51</b>
<b>Gráfico 5</b>	Coeficiente de correlação linear entre tempo de menopausa, idade e IMC com o IP da artéria uterina e carótida interna.	<b>53</b>
<b>Figura 1</b>	Fórmulas para o cálculo da velocidade, do índice de resistência e pulsatilidade. Notar que todos os itens da fórmula de velocidade são conhecidos pelo software do equipamento de ultra-som, possibilitando seu cálculo com correção no caso da artéria carótida, como se pode ver na foto. Em relação à artéria uterina, o ângulo de insonação não pode ser calculado devido à tortuosidade do vaso, impossibilitando o cálculo correto da velocidade.	<b>24</b>
<b>Figura 2</b>	Artéria uterina vista ao Doppler e dois modelos de onda de velocidade de fluxo, o primeiro com baixo índice de pulsatilidade (IP) resultando em elevado fluxo, e o segundo com índice mais elevado resultando em menor fluxo.	<b>25</b>
<b>Figura 3</b>	Material utilizado na coleta, medicamentos (A e B), identificação do plasma colhido com quatro semanas (amarelo) e congelado a 20 graus negativos representando as três visitas – Tempo zero, quatro semanas e 12 semanas (rosa, amarelo e verde respectivamente).	<b>28</b>
<b>Figura 4</b>	Equipamento de ultra-som com Doppler em cores – Aloka SSD 2000 utilizado no estudo e série de aferições para verificação da variação intra-observador.	<b>29</b>
<b>Figura 5</b>	Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria uterina direita da paciente número 74, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com placebo. Observar que a diástole zero presente no início, permanece após quatro semanas de tratamento.	<b>32</b>
<b>Figura 6</b>	Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria carótida interna direita da paciente número 74, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com placebo. Observar que a OVF e os índices no início e após quatro semanas são praticamente iguais.	<b>33</b>
<b>Figura 7</b>	Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria uterina direita da paciente número 71, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com TRH. Observar que ocorre queda importante do IP, além de mudança significativa na OVF, que antes apresentava diástole zero, e após 4 semanas de tratamento, passa a exibir diástole cheia sem incisura aórtica (padrão gestacional).	<b>34</b>
<b>Figura 8</b>	Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria carótida interna esquerda da paciente número 71, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com TRH. Observar que a OVF e os índices no início e após quatro semanas de tratamento são semelhantes.	<b>35</b>

# Resumo

---

**Objetivo** – Avaliar os efeitos da terapia de reposição hormonal sobre os índices de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas internas em mulheres na pós-menopausa. **Sujeitos e Método** – Realizou-se um ensaio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado e duplo cego. Oitenta mulheres foram alocadas e acompanhadas por 12 semanas em dois grupos de tratamento: 40 pacientes receberam 2mg de estradiol associados a 1mg de acetato de noretisterona de forma contínua, comparadas com 40 pacientes que receberam placebo. Setenta e seis mulheres concluíram o estudo, 38 em cada grupo. Foram realizadas medidas dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas internas através de ultra-sonografia bidimensional com Doppler em cores utilizando equipamento Aloka SSD 2000 com transdutor linear de 7,5MHz para as artérias carótidas e de 5,0MHz para as artérias uterinas. As aferições foram realizadas antes do início, com quatro e 12 semanas de tratamento. **Análise dos dados** – Foi utilizado o teste *t de student* para amostras independentes na comparação das médias entre os grupos. A comparação das médias entre grupos ao longo do tempo foi feita com análise de variância para medidas repetidas (ANOVA). O

coeficiente de correlação de *Pearson* foi utilizado para testar a correlação entre as diversas variáveis. **Resultados** – A comparação das características das mulheres nos dois grupos mostrou que foram semelhantes em relação à idade, tempo de menopausa, índice de massa corporal, pressão arterial, colesterol total e frações e estradiol plasmático pré-tratamento. Nas artérias uterinas houve queda significativa no índice de pulsatilidade ao redor de 32%, atingindo o máximo na 12ª semana do estudo no grupo de usuárias de TRH. Nas artérias carótidas internas, os resultados mostraram que não houve diminuição significativa do índice de pulsatilidade nos grupos estudados. Observou-se através do coeficiente de correlação linear, que as variáveis idade e índice de massa corporal mostraram-se diretamente associadas ao índice de pulsatilidade da artéria carótida interna. No grupo que utilizou placebo, não houve alterações significativas entre quatro e 12 semanas de tratamento quando comparadas aos valores pré-tratamento. **Conclusão** – A Terapia de Reposição Hormonal contínua foi efetiva em reduzir o índice de pulsatilidade da artéria uterina, sendo que este mesmo efeito não foi observado nas artérias carótidas internas. O efeito observado neste estudo sugere que a terapia de reposição hormonal combinada com estrogênios atua de forma diversa e individual sobre os vasos, dependendo do território estudado.

# Summary

---

**Objective:** To compare the short-term effects of oral hormone replacement therapy (HRT) and placebo on carotid and uterine vascular impedance.

**Methods:** Eighty postmenopausal women were randomized to 3 months treatment with oral continuous combined HRT or placebo. Carotid and uterine arteries pulsatility indices (PIs) were assessed by color Doppler at baseline, and after 4 and 12 weeks of treatment. Seventy-six women completed the trial, 38 in the TRH group and 38 in the placebo group. The study had a 90% power to detect a difference between treatment groups of 0.05 in the carotid artery and of 0.25 in uterine artery PI at the 5% significance level. **Results:** The carotid PI did not decrease significantly in both groups. In the uterine arteries, the drop in PI was steeper and greater and reached its maximum at 3 months (32%). Drops in carotid PI correlated positively with baseline PI values, but were affected positively by age, time since menopause and BMI. Drops occurred at despite of the supposed counteract effect of norethisterone acetate. In the placebo group, there was no significantly difference between 4, and 12 weeks of treatment with the baseline. **Conclusion:** Oral continuous HRT are effective at 12 weeks in

reducing impedance to flow in uterine circulation. This effect did not occur in the carotid circulation. This short-term vascular effect suggests that the vascular effect of HRT is not the same when comparing different territories.

# 1. Introdução

---

As doenças cardiovasculares constituem-se atualmente na maior causa de morte em mulheres no período da pós-menopausa. A cada ano, 500.000 mulheres morrem nos Estados Unidos da América, vítimas de doença cardiovascular (LOBO & SPEROFF, 1994). Na sociedade ocidental, cerca de 45% dos óbitos femininos entre 45 e 65 anos ocorrem principalmente devido à coronariopatia isquêmica, sendo que as mortes decorrentes de doença cardiovascular são maiores que as atribuídas a todos os tipos de câncer somados (MOSCA et al., 2001). No Brasil, dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 1999) mostram que a doença cardiovascular e as cardiopatias foram responsáveis por, respectivamente, 34% e 25% do total de óbitos ocorridos em 1997 (BRASIL, 1999).

Apesar de ser muito mais freqüente em homens, acometendo uma mulher para cada três a seis homens, esta diferença começa a diminuir e se inverte após a menopausa. Diversas ações preventivas de saúde têm sido desenvolvidas para diminuição das doenças cardiovasculares. Porém, como a

maioria delas é realizada em homens, existe certo ceticismo em extrapolar os resultados dessas medidas para o sexo feminino (LOBO & SPEROFF, 1994).

Muitos estudos bem controlados já estabeleceram que a terapia de reposição hormonal (TRH) reduz o risco de doenças cardiovasculares e coronariopatias em aproximadamente 50% das mulheres na pós-menopausa. Acredita-se que 30% a 50% desta proteção deve-se a mecanismos indiretos, através de modificações favoráveis no perfil lipídico das usuárias de TRH com estrogênios, que produz um aumento do colesterol de alta densidade (HDL-C) e redução do colesterol de baixa densidade (LDL-C) (BUSH et al., 1987; BARRET-CONNOR, WINGARD, CRIQUI, 1989; MATTHEWS et al., 1989). Sabe-se que as mulheres entre 20 e 50 anos apresentam um perfil lipídico mais favorável que os homens da mesma idade, caracterizados por níveis plasmáticos de LDL-C e VLDL-C mais baixos e de HDL-C mais altos (STEVENSON, CROOK, GODSLAND, 1993). Na pós-menopausa, entretanto, ocorre deterioração do perfil lipídico, caracterizada pelo aumento nas LDL-C e concomitante redução nas HDL-C. Estas alterações, também presentes em mulheres jovens submetidas à ooforectomia bilateral, são revertidas com a terapia estrogênica, sendo particularmente beneficiada a subclasse HDL2 da fração HDL-C. O aumento nos níveis de HDL2 relaciona-se significativamente com menor a incidência de aterosclerose coronariana, o que pode, em parte, explicar o efeito benéfico do estrogênio em relação ao risco de doença cardiovascular (COLDITZ et al., 1987; FARISH et al., 1990). Por outro lado, a LDL-C constitui importante fator de risco para doença das artérias coronárias, de forma que, quanto mais altos seus níveis circulantes, maior o

risco. A terapia de reposição estrogênica, assim como a terapia combinada de reposição hormonal com estrogênio e progestogênio, aumentam a remoção do LDL-C da circulação sistêmica, proporcionando, desta forma, efeito benéfico sobre o risco cardiovascular (COLLINS & BEALE, 1997).

Tem causado certa preocupação a constatação de que a TRH com estrogênios aumenta os níveis plasmáticos de triglicérides. No entanto, parece não haver papel importante dos mesmos no risco de doença cardiovascular, primeiro porque esse triglicerídeo é catabolizado no fígado e não se converte em VLDL-C e em LDL-C; e segundo porque os progestogênios diminuem bastante o efeito do estrogênio sobre os triglicérides (WALSH et al., 1991; LOBO, 1991).

A metanálise de vários estudos observacionais sugere que o melhor instrumento de prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres idosas sem cardiopatia coronária é o uso de estrogênios (LOBO & SPEROFF, 1994). Esse conceito ficou consagrado após a realização de amplo estudo envolvendo enfermeiras americanas conhecido como *The Nurses Health Study Cohort*, realizado pelo Departamento de Epidemiologia da Universidade de Harvard. Foram estudadas as ocorrências de infarto agudo não fatal do miocárdio e mortes decorrentes de doença coronariana, através de um questionário aplicado em um total de 121.964 mulheres no período de 1976 a 1980. Destas, 32.317 estavam na pós-menopausa. A conclusão do estudo não deixou dúvidas sobre o efeito cardioprotetor do estrogênio nessas mulheres, mostrando que o risco relativo das usuárias de TRH foi 50% menor quando comparado ao das não usuárias (STAMPFER et al., 1985). Em outra análise do mesmo estudo



ficou demonstrado que as mulheres com menopausa artificial por ooforectomia bilateral que nunca haviam feito uso de estrogênios tinham um risco duas vezes maior de doença coronária. Esse risco aumentado, porém, não foi observado naquelas mulheres submetidas à TRH logo após a ooforectomia. Concluiu-se que em contraste com a menopausa natural, a ooforectomia bilateral aumenta o risco de doença coronária, e que esse aumento pode ser prevenido pelo uso de TRH (COLDITZ et al., 1987).

Essa tese foi reforçada depois que GRODSTEIN & STAMPFER, publicaram em 1995 um estudo de metanálise separando os diferentes tipos de desenho utilizados na metodologia dos diversos estudos realizados para associar o uso de TRH com proteção cardiovascular. Os autores separaram os estudos em caso-controle desenvolvidos em hospital e na comunidade, estudos de corte transversal e estudos prospectivos. Cada um desses modelos é sujeito a críticas, devido à probabilidade de vieses relativos à metodologia empregada, principalmente no que diz respeito à amostra estudada. Sem dúvida, os estudos prospectivos possuem vantagens sobre os demais principalmente no que diz respeito ao controle de eventuais vieses; na maioria relacionados à seleção da amostra. Os resultados dessa metanálise com todos os estudos mostraram um risco relativo médio para doença cardiovascular de 0,65 (Intervalo de confiança de 95%, 0,61-0,69).

Por outro lado, alguns autores questionam os estudos observacionais que mostram o efeito cardioprotetor dos estrogênios, alegando que os resultados desses estudos poderiam ser decorrentes de um vício de seleção; uma vez que as mulheres que fazem uso de TRH podem ter maior consciência em termos de

cuidados com sua saúde quando comparadas com a população em geral. Desta forma, a menor incidência de doenças cardiovasculares nesse grupo de mulheres poderia ser decorrente de hábitos de vida mais salutar, como dietas pobres em gorduras e exercícios físicos diários além do uso de reposição estrogênica (PETITTI, 1998).

O *PEPI trial* destaca-se por ter sido o primeiro estudo aleatorizado e prospectivo realizado para avaliar os efeitos do estrogênio isolado e de três esquemas de associação estrogênio-progestogênio, sendo um deles com progesterona natural, além de um grupo-placebo sobre os fatores de risco para doença cardiovascular em mulheres de 45 a 64 anos. Os fatores estudados foram HDL-C, fibrinogênio, insulina e pressão arterial. Concluiu-se através da análise da efetividade que houve melhora do perfil lipídico e diminuição do fibrinogênio (THE WRITING GROUP OF THE PEPI TRIAL, 1995). A diminuição do fibrinogênio também foi demonstrada utilizando-se dados do estudo Framingham, quando a estrogênioterapia foi feita sem a oposição de progestogênios (GEBARA et al., 1995). Descreve-se como limitação desses estudos o fato de terem avaliado os fatores de risco como principal objetivo e não a ocorrência de doença coronariana propriamente dita (MOSCA et al., 2001).

As dúvidas em relação à proteção cardiovascular conferida ao uso de estrogênios surgiu após a publicação do *Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)*, em 1998. Esse amplo estudo aleatorizado e cego foi conduzido em 20 diferentes centros dos EUA, no período de 1993 a 1998, incluindo o total de 2.763 mulheres que foram acompanhadas por um período

de quatro anos. Caracterizou-se por estudar a ocorrência de infartos do miocárdio não fatais e mortes decorrentes de coronariopatia em mulheres na pós-menopausa, que já possuíam doença coronariana no início do estudo; comparando a incidência desses eventos em usuárias de reposição hormonal com estrogênios conjugados associados à medroxiprogesterona com placebo. Os resultados mostraram que na prevenção secundária, a TRH não parece diminuir o risco de novos eventos cardiovasculares, tais como necessidade de revascularização coronariana, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva ou parada cardíaca; ou seja, os eventos ocorreram nos dois grupos de forma semelhante, sem diferença estatística (HULLEY et al., 1998). Numerosas teorias têm sido propostas para explicar a ausência de efeito protetor da TRH nesse estudo. Entre elas o curto tempo de seguimento, os efeitos adversos do progestogênio, a dualidade do efeito do estrogênio (risco precoce e benefício tardio) e a média de idade elevada das mulheres do estudo, são as hipóteses mais citadas (MOSCA et al., 2001).

Mais recentemente, outro estudo prospectivo e aleatorizado mostrou resultados bastante semelhantes ao HERS. Este estudo conhecido como *ERA TRIAL*, além de comparar placebo e TRH com estrogênio-progestogênio, possuía um braço com estrogênio isolado. O objetivo principal foi avaliar a progressão da aterosclerose sob o ponto de vista da angiocoronariografia. Os resultados mostraram que não houve benefícios da TRH com estrogênio isolado ou combinado na progressão da placa ateromatosa quando comparado ao grupo-placebo, sugerindo que a falta de efeito dos estrogênios não deve ser

atribuída única e exclusivamente ao efeito antagônico do progestogênio (HERRINGTON et al., 2000). Atribuem-se como limitações desse estudo, a utilização da angiocoronariografia e não da doença propriamente dita como evento principal, a elevada faixa etária das mulheres, e o longo tempo decorrido desde a menopausa (MOSCA et al., 2001).

Apesar dessas controvérsias, o possível efeito protetor atribuído aos estrogênios sobre o risco de doença cardiovascular através do efeito indireto obtido com a mudança do perfil lipídico, parece ser insuficiente para explicar toda a cardioproteção. A maioria dos estudos atribui à mudança do perfil lipídico uma parcela de aproximadamente 30% da proteção obtida nas usuárias de TRH. Portanto, está claro que outros possíveis mecanismos responsáveis pela proteção cardiovascular conferida pelo uso de estrogênios ainda não estão completamente esclarecidos (HENDERSON, PAGANINI-HILL, ROSS, 1988).

Recentes estudos têm sido publicados avaliando os efeitos diretos e indiretos dos estrogênios sobre o endotélio vascular; de forma a explicar seu efeito cardioprotetor através da modulação de substâncias vasoativas e de seus metabólitos (YLIKORKALA et al., 1998).

Um dos prováveis mecanismos que contribuiriam para esta proteção seria o efeito dos estrogênios sobre a parede dos vasos provocando vasodilatação. No entanto, o conhecimento deste importante campo de ação dos estrogênios é incompleto, e a forma bioquímica e molecular pela qual este efeito é obtido ainda está por ser elucidada. É provável que a gênese desse mecanismo esteja

relacionada ao relaxamento muscular da parede dos vasos, através da modulação de substâncias vasoativas. Por ação dos estrogênios ocorreria aumento na concentração das prostaciclina e do óxido nítrico (potentes vasodilatadores), modificações na homeostase do cálcio, aumentando seu fluxo para dentro da célula (provocando vasodilatação), e atuando como antagonista de agentes vasoconstrictores como a endotelina-1. Na realidade, o mecanismo de ação dos estrogênios no relaxamento da musculatura da parede dos vasos é muito complexo. Os resultados dos primeiros estudos experimentais para confirmar estas teorias sugerem, no entanto, que o estrogênio atuaria através de diversos mecanismos, como a diminuição na concentração de endotelina-1, potencialização da ação de outros agentes vasodilatadores (sem ação direta na concentração das prostaciclina) além de ação antagonista na homeostase do cálcio. Seu papel na modulação da produção de óxido nítrico ainda está por ser esclarecido (BROWN, KUNZE, YATANI, 1984; COLLINS et al., 1993; MUCK et al., 1994).

Seguindo esta linha de pesquisa, diversos autores têm realizado ensaios clínicos com mulheres na pós-menopausa, comparando o uso de estrogênios por diferentes vias de administração com grupos controle ou placebo, dosando-se os metabólitos das principais substâncias vasoativas envolvidas nos mecanismos de proteção cardiovascular (YLIKORKALA et al., 1998; BATTAGLIA et al., 1999a; ANWAAR et al., 2000; EVIO et al., 2000).

Dentre os mais recentes, destacam-se aqueles que envolvem metabólitos da endotelina-1, prostaciclina, óxido nítrico e tromboxane. Todos eles conseguem demonstrar que a curto prazo (três meses) ocorre aumento na quantidade de

óxido nítrico por estímulo à sua produção através de enzimas chamadas sintetases e diminuição de sua degradação pela ação antioxidante do estrógeno. Também é nítida a diminuição da concentração plasmática da endotelina-1 nas mulheres em terapia com estrogênios. Entretanto, nestes estudos, estes efeitos não se mantiveram ao longo do tempo (YLIKORKALA et al., 1998; ANWAAR et al., 2000).

A supressão dos efeitos benéficos do estrogênio sobre a maioria dos metabólitos estudados a longo prazo, é atribuída à ação antagônica dos progestogênios (YLIKORKALA et al., 1998; ANWAAR et al., 2000). É importante salientar que a grande maioria das mulheres em TRH possui útero intacto, e nestes casos é obrigatória a associação de progestogênio para a proteção contra o câncer endometrial. Está estabelecido que a estrogenioterapia sem oposição de progesterona aumenta o risco relativo de hiperplasia endometrial atípica e câncer de endométrio nestas mulheres. (VOIGHT et al., 1991; THE WRITING GROUP OF THE PEPI TRIAL, 1995). Todos os grandes estudos que demonstraram o efeito protetor dos estrogênios sobre a doença cardiovascular foram realizados em mulheres que fizeram uso de terapia combinada; portanto, está estabelecido que a proteção conferida pelo uso de estrogênio não é prejudicada pela associação com os progestogênios (STAMPFER et al., 1985; LOBO & SPEROFF, 1994). Apesar dos progestogênios atuarem sobre o perfil lipídico diminuindo o HDL-C por aumento da atividade da lipase hepática, nas doses habituais, a longo prazo, prevalece o efeito estrogênico (COLLINS & BEALE, 1997). O que é intrigante, é que se o efeito estrogênico sobre o óxido nítrico e a endotelina desaparecem a longo prazo pela ação dos progestogênios, isto só reforça a idéia de que, com

exceção do perfil lipídico, boa parte dos mecanismos de ação dos estrogênios na diminuição do risco de doença cardiovascular ainda está por ser esclarecido.

Outro fator importante que vem sendo estudado é a concentração plasmática de homocisteína. A homocisteína é um aminoácido originado através da dimetilação da metionina, aminoácido essencial presente na dieta diária. Está fortemente associado a distúrbios vasculares obstrutivos causados por tromboarterites. Sua concentração plasmática é superior nos homens quando comparada às mulheres. Alguns trabalhos já demonstraram que os níveis séricos deste aminoácido aumentam no período da pós-menopausa. Também já foi demonstrado que o uso de estrogênios diminui de forma significativa os níveis de homocisteína em mulheres com elevação patológica dos mesmos. Porém, isto deixa de ocorrer quando se estudam mulheres saudáveis com os níveis de homocisteína dentro da normalidade (EVIO et al., 2000).

Outros estudos também falharam ao tentar associar os estrogênios com a modulação da patogenia do processo de formação de ateromas nas paredes das artérias. Esta proteção se daria pela diminuição na ativação dos leucócitos responsáveis pela produção de mediadores no processo inflamatório. Através da dosagem de neopterina, que é produzida pelos monócitos e refletiria assim o processo de ativação dos mesmos, os resultados mostraram não haver mudanças significativas neste peptídeo quando comparados grupos de mulheres com e sem estrogênio-terapia (ANWAAR et al, 2000). Por outro lado, recentes estudos demonstraram um efeito pró-inflamatório dos estrogênios ao associá-lo ao aumento dos níveis de proteína C-reativa; o que induziria à progressão do

processo de formação da placa de ateroma (CUSHMAN, LEGAULT, BARRET-CONNOR, 1999).

Apesar da complexidade dos mecanismos envolvidos na ação vascular conferida aos estrogênios, muitos estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliar esse efeito através de medidas de velocimetria sangüínea.

O advento do Doppler incorporado aos aparelhos de ultra-som tornou possível que se aferisse de forma precisa a velocidade do sangue dentro dos vasos, provocando verdadeira revolução no campo do diagnóstico em angiologia. O uso da freqüência Doppler permitiu que se comprovasse experimentalmente a vasodilatação provocada pelo uso de estrogênios, aumentando o fluxo sangüíneo como conseqüência da diminuição da resistência vascular periférica. Para se compreender como a queda da resistência vascular periférica pode ser demonstrada com o uso do Doppler deve-se primeiro conceituar o efeito Doppler. Para isto, é necessário retornar a 1842, quando o físico e matemático austríaco Johan Christian Doppler publicou o artigo original que pela primeira vez descreveu a relação entre a mudança de freqüência e velocidade, ao propor que a cor das estrelas variava do espectro azul ao vermelho, caso estivessem se aproximando ou se afastando da Terra, respectivamente. Na mesma década, o físico holandês Buys Ballot estendeu o efeito Doppler às ondas sonoras, comprovando-o experimentalmente (TAYLOR & HOLLAND, 1990; BAILÃO et al., 1995).



Denominou-se então como frequência Doppler, a diferença entre a frequência emitida e a frequência recebida pelo mesmo transdutor. Matematicamente, ela pode ser obtida por uma equação onde o único valor desconhecido é a velocidade do sangue. Como nos modernos aparelhos de ultra-som com Doppler em cores a frequência emitida e a recebida são conhecidas, a velocidade pode ser calculada invertendo-se a equação. Desta forma, é possível calcular de forma precisa a velocidade sangüínea e, conseqüentemente, aferir seu fluxo e a resistência vascular periférica (BAILÃO et al., 1995; CERRI, MÓLNAR, VELOZZO, 1996).

Os aparelhos que dispõem do recurso do Doppler colorido, ao se estudar a velocidade sangüínea nos vasos, representam de forma gráfica as velocidades obtidas em um ciclo cardíaco, produzindo o que se denomina de onda de velocidade de fluxo. Cada vaso possui um perfil típico de onda de velocidade de fluxo e foi baseado nesse fenômeno que alguns autores propuseram índices para se inferir sobre o estado da perfusão sangüínea no território imediatamente adiante do vaso que se deseja estudar. O índice de pulsatilidade, também conhecido como índice de Gosling, avalia a impedância do vaso que se deseja estudar e é obtido pela relação da velocidade sistólica máxima menos a velocidade diastólica mínima, com a média das velocidades obtidas em um ciclo cardíaco. Ele permite que se avalie de forma precisa, a perfusão sangüínea através de um determinado vaso; e por isto foi adotado por todos os autores que desejam mostrar diferenças na resistência vascular periférica nas mulheres em uso de TRH com estrogênios (GOSLING & KING, 1975).

Baseados na dopplervelocimetria e utilizando o índice de pulsatilidade, diversos estudos aleatorizados têm sido realizados nos últimos anos para demonstrar a relação causa-efeito do uso de estrogênios sobre a diminuição da resistência vascular periférica e o conseqüente aumento do fluxo sanguíneo em mulheres na pós-menopausa. Parece que o efeito vascular dos estrogênios é variável de acordo com o território vascular estudado. No útero, os dados obtidos não deixam dúvida quanto ao importante incremento de fluxo proporcionado pela ação dos estrogênios. BOURNE et al. em 1990, realizaram um dos primeiros estudos associando a diminuição dos estrogênios com aumento dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas em mulheres na pós-menopausa. CAETANO et al. em 1994, foram pioneiros ao realizarem um estudo nacional com estrogênio administrado por via oral associado ao progestogênio cíclico, demonstrando a queda dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas em aferições realizadas na fase estrogênica. Este mesmo grupo obteve resultados semelhantes utilizando estrogênio administrado por via transdérmica, desta feita em ensaio clínico aleatorizado, quando comparou um grupo experimental com 32 mulheres ao grupo-placebo com o mesmo número de mulheres na pós-menopausa (CAETANO et al., 1998). Este efeito dos estrogênios não é consenso, quando se estuda o território vascular cerebral. Vários trabalhos tentam demonstrá-lo estudando o fluxo na artéria carótida interna, na artéria oftálmica e na artéria central da retina, sendo que estes dois últimos expressariam com maior precisão a mudança da resistência vascular periférica (VAN BAAL et al., 1999; NAESSEN & BAKOS, 2001).

Estudos realizados em mulheres na pós-menopausa utilizando diferentes formas de administração de estrogênios, têm demonstrado que a TRH leva a uma diminuição significativa dos índices de pulsatilidade das artérias estudadas, evidenciando a diminuição da impedância e, conseqüentemente, da resistência vascular periférica. Na artéria carótida interna, a maioria destes estudos encontrou uma diminuição de cerca de 10% quando comparados os índices pré-tratamento com os índices obtidos após três meses de estrogênioterapia. Na artéria uterina a diminuição dos índices é ainda mais evidente, chegando-se a quedas percentuais variando de 37% a 53%. Estes mesmos autores, diante dos resultados obtidos, sugerem que este efeito sobre a resistência vascular periférica explicaria parte da proteção cardiovascular que a TRH com estrogênios confere às mulheres na pós-menopausa (BONILLA-MUSOLES et al., 1995; CACCIATORE et al., 1998; EXACOUSTOS et al., 1999; GANGAR et al., 1991; HILLARD et al., 1992; PENOTTI et al., 1993; JACKSON & VYAS, 1998; LAU et al., 1998; ÖZSENER et al., 2000).

Por outro lado, um número menor de estudos aleatorizados, utilizando o mesmo método e as mesmas artérias, com diferentes formas de administração de estrogênios, chegaram a resultados discordantes, principalmente no que se refere ao território cerebral e à análise em longo prazo, não encontrando mudanças significativas nos índices de pulsatilidade quando compararam mulheres na pós-menopausa com ou sem a TRH (ROZENBERG et al., 1997; DARJ et al., 1999; ANGERER et al., 2000). O mais recente deles foi realizado na Universidade de Uppsala, na Suécia. Nesse estudo foram avaliadas as artérias

carótidas de mulheres submetidas à histerectomia que faziam uso de implantes de estrogênio há no mínimo 18 anos. Para comparação dos resultados foram selecionadas mulheres na mesma faixa etária, provenientes da mesma localidade e que preenchessem as mesmas características da população estudada, pareando-se casos e controles. Concluiu-se que, mesmo sem a oposição ao efeito estrogênio pelo uso de progestogênios no grupo estudado, não houve diminuição significativa dos índices de pulsatilidade após 18 anos de reposição estrogênica. Os índices de pulsatilidade da artéria carótida interna obtidos no grupo-controle foram estatisticamente semelhantes aos das usuárias de terapia estrogênica. Esses resultados são de extrema relevância, pois demonstram que, apesar de outros estudos observarem um efeito vasodilatador dos estrogênios a curto prazo, isto não se mantém ao longo do tempo, de forma que não se poderia atribuir o efeito cardioprotetor dos estrogênios à sua ação como vasodilatador (NAESSEN & BAKOS, 2001).

As diferenças nos resultados obtidos pelos diferentes autores levam a acreditar que os efeitos da TRH sobre o sistema cardiovascular são multifatoriais por natureza e apenas parcialmente compreendidos. Diante dessas controvérsias na literatura, motivamo-nos à realização deste estudo para avaliar se o uso da TRH combinada provoca alteração de fluxo nas artérias, diminuindo a resistência vascular periférica em diferentes territórios, ou se este efeito dos estrogênios sobre a parede dos vasos é insignificante na presença de progestogênios.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da TRH sobre os índices de pulsatilidade das artérias uterina e carótida interna em mulheres na pós-menopausa.

### 2.2. Objetivos específicos

1. Comparar os índices de pulsatilidade das artérias uterina e carótida interna, nos mesmos instantes de tempo, de mulheres na pós-menopausa, usuárias de terapia de reposição hormonal ou placebo.
2. Avaliar se ocorrem variações nos índices de pulsatilidade das artérias uterina e carótida interna ao longo do tempo, em mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia de reposição hormonal ou placebo.

## **3. Sujeitos e Métodos**

---

### **3.1. Desenho do Estudo**

Tratou-se de um ensaio clínico prospectivo, controlado, com alocação aleatória do tratamento e duplo-cego.

### **3.2. Tamanho amostral**

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como variável dependente principal o índice de pulsatilidade obtido na artéria carótida interna, comparando-se os valores médios e seus respectivos desvios padrões obtidos no tempo zero e após três meses de uso de estrogênios. Para este cálculo utilizaram-se os dados de PENOTTI et al. (1993), referentes a 25 mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com estradiol transdérmico na dose de 50mcg/dia, de forma contínua, associado a 10mg de medroxiprogesterona/dia por 12 dias a cada mês. Esses autores observaram queda de 0,196 na média do índice de pulsatilidade da artéria carótida interna, após três meses de

TRH. A média inicial do índice de pulsatilidade (IP) foi de 0,843 com desvio padrão de 0,109 e após três meses foi de 0,647. Para demonstrar uma diferença de 0,085 com erro alfa de 0,05 e um poder (1- $\beta$ ) de 90%, o número de sujeitos necessários calculados para cada grupo foi de 35 (POCOCK, 1987). Considerando-se uma perda de seguimento de 10%, foram necessárias 40 mulheres em cada grupo.

### **3.3. Critérios e procedimentos para a seleção de sujeitos**

A amostra deste estudo foi caracterizada por 80 mulheres na pós-menopausa que foram selecionadas no Ambulatório de Climatério do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros em São Paulo – SP, no período de 7 de maio de 2000 a 4 de fevereiro de 2001, e que preencheram os critérios necessários para admissão no estudo.

#### **3.3.1. Critérios de inclusão**

- Idade entre 45 e 65 anos.
- Amenorréia há pelo menos 12 meses.
- Não utilização de TRH no mínimo por seis meses antes do início do estudo.
- Ovários e útero intactos (sem manipulação cirúrgica de qualquer espécie, exceto cesárea).
- FSH superior a 30 UI/l.

### 3.3.2. Critérios de exclusão

- Apresentar as seguintes contra-indicações ao uso de terapia de reposição hormonal:
  - Hipertensão arterial severa (sistólica e diastólica excedendo 155mmHg e 110mmHg, respectivamente)
  - Disfunções hepáticas severas
  - História anterior ou atual de tromboembolismo
  - Câncer de mama ou qualquer outro tumor estrogênio-dependente
- Processos patológicos uterinos, endometriais ou ovarianos tais como miomas, massas anexiais ou pólipos
- Espessura endometrial superior a 5mm
- *Diabetes mellitus* (glicemia de jejum superior a 110mg/l)

As mulheres foram selecionadas pelo investigador e as que preenchessem todos os critérios de inclusão (Anexo 1), eram convidadas a participar do estudo. Se aceitassem participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2). Em seguida, o médico responsável abria um envelope selado, previamente numerado em ordem seqüencial e crescente, onde constava o tipo de tratamento que a mulher deveria receber. Esta alocação foi realizada de forma aleatória (randomização), onde se atribuiu a designação do tipo de tratamento a ser utilizado. O processo se deu da seguinte forma:



- Foi gerada uma lista randômica em ordem seqüencial e crescente com o número de sujeitos que iriam participar do estudo. Esta lista foi gerada através de um sorteio aleatório que fez com que, dentre as 80 pacientes selecionadas, 40 pertencessem ao grupo experimental e 40 ao grupo controle. Um programa de computador escrito em linguagem *SAS/IML (Statistical Analysis System/Interactive Matrix Language)* foi utilizado para este sorteio. Após a elaboração da lista randômica, foi realizado um sorteio atribuindo-se as letras “A” e “B” para cada um dos grupos.
- O assistente de pesquisa, de posse da medicação que consistiu de 120 frascos idênticos, sem identificação, com 28 comprimidos cada, contendo estradiol na dose de 2mg associados a 1mg de acetato de noretisterona fornecidos pelo laboratório farmacêutico Medley, procedeu à etiquetagem dos frascos após sorteio, com a letra “B” .
- Depois de concluída a etapa anterior, o assistente de pesquisa repetiu o mesmo processo, que consistiu em etiquetar os 120 frascos de 28 comprimidos cada, de mesma aparência, odor, cor e tamanho que os anteriores, porém contendo substância sem efeito metabólico e hormonal, também fornecidos pelo laboratório farmacêutico *Medley*, e que por sorteio foram identificados com a letra “A”.
- Em seguida, o assistente de pesquisa gerou uma seqüência de 80 etiquetas contendo cada uma um número (de 1 a 80) e a seu lado o tipo de medicamento a ser utilizado (A ou B). Desta forma, respeitando a lista randômica, as etiquetas ficaram como os exemplos a seguir: 14A, 15A, 16B, 17A, 18B, etc.
- Foram montados, a seguir, envelopes numerados de forma seqüencial e crescente de 1 a 80 em sua parte externa, e em seu interior foi colocada a ficha clínica (Anexo 3), com a etiqueta contendo o mesmo número

da parte externa, porém acompanhado da letra que designava o medicamento a ser tomado. Em seguida os envelopes foram lacrados.

- Conforme as pacientes eram selecionadas, o pesquisador marcava a primeira visita para a tomada de dados do tempo zero. Esta primeira visita e todas as demais foram marcadas e realizadas sempre aos domingos, de forma que facilitasse o comparecimento das pacientes, evitando que as mesmas faltassem ao trabalho e para que pudessem ser acompanhadas de seus familiares quando necessário. Nesta primeira visita, respeitando a ordem seqüencial de seleção e entrada no estudo, elas tinham seus nomes escritos na parte externa dos envelopes lacrados, assumindo assim um número que foi utilizado até o final do ensaio clínico. Depois de aberto o envelope pela retirada do lacre, seu nome era reescrito na ficha clínica, onde além do número, constava a letra (“A”ou “B”) que designava o tipo de medicamento que a mesma iria usar pelas próximas 12 semanas.

### **3.4. Variáveis**

#### **3.4.1. Variável independente**

- Esquema terapêutico, caracterizado pelo conjunto de drogas que foram classificadas em duas categorias:
  - Grupo experimental – (TRH) – Medicação contendo estradiol na dose de 2mg associados a 1mg de acetato de noretisterona, por via oral, de forma contínua.
  - Grupo-controle – (placebo) – Medicação contendo substância sem efeito metabólico e hormonal por via oral e de forma contínua.

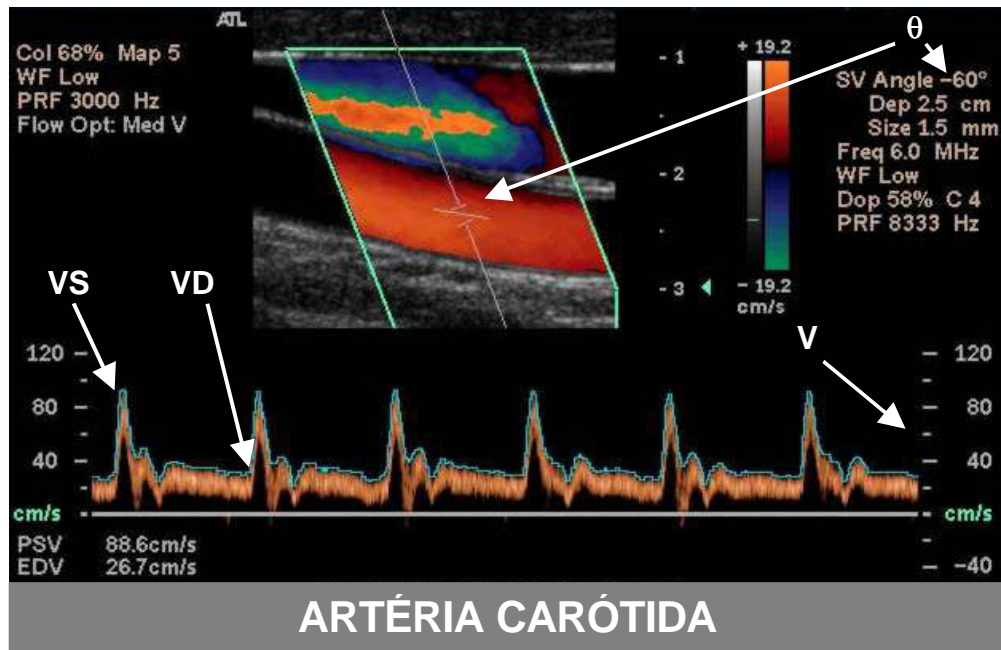
### **3.4.2. Variáveis dependentes**

- Índice de pulsatilidade da artéria uterina: definido como a relação entre a diferença da velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica final pela velocidade média; todas obtidas em um ciclo cardíaco através da dopplervelocimetria em cores na artéria uterina (Figuras 1 e 2).
- Índice de pulsatilidade da artéria carótida interna: Definido como a relação entre a diferença da velocidade sistólica máxima com a velocidade diastólica final pela velocidade média; todas obtidas em um ciclo cardíaco através da dopplervelocimetria em cores na artéria carótida interna (Figuras 1 e 2).

### **3.4.3. Variáveis de controle**

- Idade da mulher: em anos completos na data da inclusão no estudo, verificada na carteira de identidade ou na falta desta em qualquer outro documento de identificação.
- Tempo de menopausa: em meses completos na data do início do estudo.
- Índice de massa corpórea: relação entre o peso em quilogramas com a estatura em centímetros elevada ao quadrado.

- Pressão arterial sistólica e diastólica: valor em milímetros de mercúrio obtido com esfigmomanômetro da marca *Tycos* no braço direito, após repouso em decúbito lateral esquerdo por 15 minutos.
- Frequência cardíaca: número de ciclos cardíacos por minuto aferidos através de *software* no próprio equipamento de ultra-som.
- Espessura endometrial: resultado da mensuração do endométrio em milímetros, tomando-se a imagem ultra-sonográfica em escala de cinza do útero em corte longitudinal desde a interface com o miométrio na parede anterior, até a mesma interface com o miométrio na parede posterior.
- Estradiol: expresso em picogramas por mililitro, em dosagem sérica por fluoroimunoensaio.
- Colesterol total e frações: expressos em miligramas por decilitro, em dosagem sérica por método colorimétrico enzimático.
- Triglicérides: expressos em miligramas por decilitro em dosagem sérica por método colorimétrico enzimático.



#### LEGENDA

$$V = \frac{\Delta f c}{2f \cos \theta}$$

$$IR = \frac{VS - VD}{VS}$$

POURCELOT, 1974

$$IP = \frac{VS - VD}{VM}$$

GOSLING & KING, 1975

**V** = Velocidade das hemácias em movimento

**$\Delta f$**  = Diferença de frequência gerada pelas hemácias

**c** = velocidade de propagação do som no tecido vivo (1.540m/s)

**f** = frequência do transdutor

**$\cos \theta$**  = co-seno do ângulo entre o feixe sonoro e o eixo longitudinal do feixe estudado

**IR** = índice de resistência

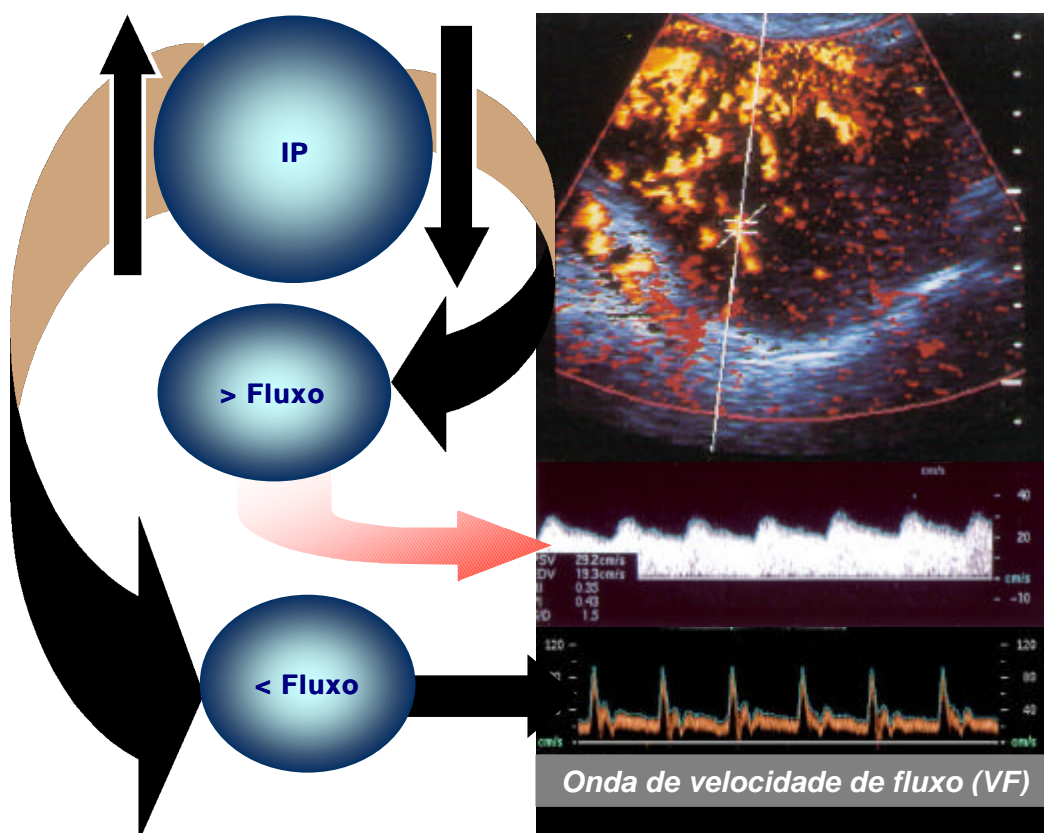
**IP** = índice de pulsatilidade

**VS** = velocidade sistólica máxima

**VD** = velocidade diastólica mínima

**VM** = velocidade média

**Figura 1.** Fórmulas para o cálculo da velocidade, do índice de resistência e pulsatilidade. Notar que todos os itens da fórmula de velocidade são conhecidos pelo software do equipamento de ultra-som, possibilitando seu cálculo com correção no caso da artéria carótida, como se pode ver na foto acima. Em relação à artéria uterina, o ângulo de insonação não pôde ser calculado devido à tortuosidade do vaso, impossibilitando o cálculo correto da velocidade.



**Figura 2.** Artéria uterina vista ao Doppler e dois modelos de onda de velocidade de fluxo, o primeiro com baixo índice de pulsatilidade (IP) resultando em elevado fluxo, e o segundo com índice mais elevado resultando em menor fluxo.

### 3.5. Técnicas, testes e exames

#### 3.5.1. Exames Laboratoriais

Os exames laboratoriais foram todos realizados em um único ensaio, pelo Laboratório CRIESP – Central de Radioimunoensaio do Estado de São Paulo, portador do certificado de qualidade ISO 9002.

Abaixo, estão relacionados os *kits* comerciais utilizados para a realização das dosagens séricas, e suas respectivas variações intra-ensaio:

- Estradiol – Realizada com o *kit Wallac Ou, Turku, Finlândia*, em equipamento 1235 Auto Delfia, da empresa *Wallac Oy*, por método de fluoroimunoensaio. Variação intra-ensaio de 4,5%.
- FSH – Realizada com o *kit Wallac Ou, Turku, Finlândia*, em equipamento 1235 Auto Delfia, da empresa *Wallac Oy*, por método de fluoroimunoensaio. Variação intra-ensaio de 1,4%.
- Triglicérides – Realizada com o *kit Triglicérides Roche*, em equipamento Hitachi – 902, por método CHOD - PAP. Variação intra-ensaio de 1,5%.
- Colesterol total – Realizada com o *kit Colesterol Roche*, em equipamento Hitachi – 902, por método CHOD - PAP. Variação intra-ensaio de 0,8%.
- Lipoproteína de alta densidade (HDL) – Realizada com o *kit “HDL-C Plus Roche”* em equipamento Hitachi – 902, por método colorimétrico enzimático em fase homogênea. Variação intra-ensaio de 1,3%.
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL) – Através da fórmula:  $\text{colesterol total} - (\text{triglicérides}/5 + \text{HDL})$ .
- Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) – Através da fórmula:  $\text{triglicérides}/5$ .

### **3.5.2. Exames Ultra-sonográficos com Dopplervelocimetria arterial em cores**

O exame ultra-sonográfico da artéria uterina foi realizado com a paciente em decúbito dorsal horizontal, em posição ginecológica, pela via transvaginal, com

aparelho de ultra-sonografia com Doppler em cores, em modo triplex, da marca ALOKA SSD 2000 (Figura 4), utilizando-se transdutor endovaginal de 5MHz.

Em seguida, o exame ultra-sonográfico da artéria carótida interna foi realizado com a paciente em decúbito dorsal horizontal, com intervalo de 15 minutos em relação ao transvaginal, utilizando-se o mesmo aparelho de ultra-sonografia com Doppler em cores, em modo triplex, da marca ALOKA SSD 2000, utilizando-se transdutor linear com *steering* de 7,5 MHz.

### **3.5.3. Técnica**

Ao comparecerem para a primeira visita, as mulheres foram recebidas pela enfermeira do Setor de Ultra-Sonografia da UNISON Diagnósticos por Imagem S/C LTDA, serviço privado que cedeu suas instalações para a pesquisa. Estavam em jejum há pelo menos oito horas.

Em seguida, o investigador procedeu à coleta de 30ml de sangue da veia antecubital, em única amostra, que foi depositada em frascos da marca Vacutainer, específicos para os ensaios propostos no projeto. Uma vez centrifugado, o plasma obtido foi armazenado em um tubo plástico fornecido pelo laboratório CRIESp, identificado com etiqueta da marca PIMACO, contendo o número do paciente acompanhado do tipo de medicamento utilizado, sendo que em cada visita a etiqueta possuía uma cor diferente para identificação. Desta forma, todo o plasma colhido na primeira visita recebeu etiquetas com a cor rosa fluorescente, com quatro semanas a etiqueta era amarelo-fluorescente e na última, com 12



semanas, verde fluorescente. Depois da identificação, o plasma foi armazenado a 20 graus centígrados negativos até o processamento de todo o conjunto de amostras no mesmo momento, ao final da coleta de dados, quando o último sujeito a entrar no estudo compareceu à sua visita de três meses (Figura 3).



**Figura 3.** Material utilizado na coleta, medicamentos (“A” e “B”), identificação do plasma colhido com quatro semanas (amarelo) e congelado a -20°C, representando as três visitas – Tempo zero, quatro semanas e 12 semanas (rosa, amarelo e verde, respectivamente).

A mulher então permanecia em repouso em decúbito dorsal horizontal por no mínimo 15 minutos, sendo então submetida ao exame ultra-sonográfico. Todos os exames de ultra-som foram realizados pelo próprio investigador,

sempre com o mesmo equipamento que não sofreu manutenção ou ajustes depois de iniciado o estudo. Antes do início da coleta das medidas e dos índices ultra-sonográficos, foi realizado por parte do investigador uma série de trinta aferições em sujeito com as mesmas características dos selecionados para o estudo, porém não participante do mesmo, para que fosse estabelecido qual o coeficiente de variação intra-observador, que ficou em torno de 6,4%, concordante com a literatura que observa algo em torno de 6,5% (Figura 4).



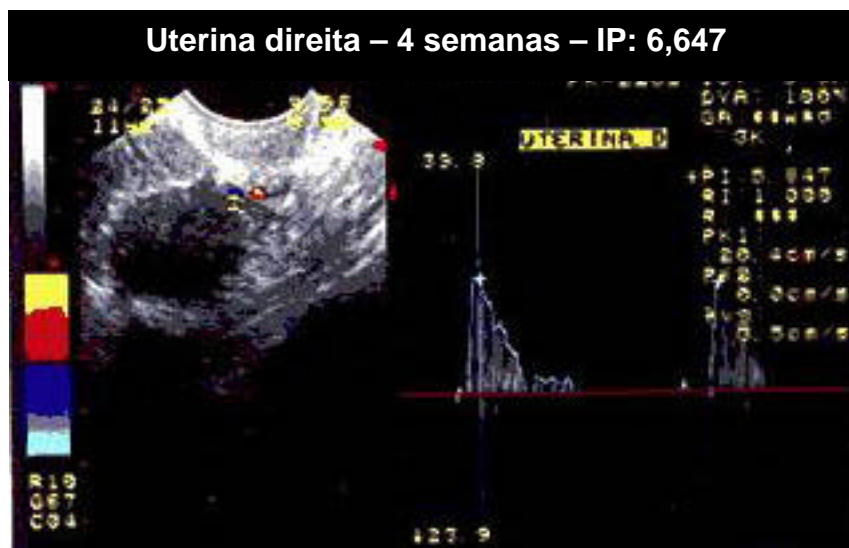
**Figura 4.** Equipamento de ultra-som com Doppler em cores – Aloka SSD 2000 utilizado no estudo e série de aferições para verificação da variação intra-observador.

A ultra-sonografia transvaginal foi realizada com a paciente em posição ginecológica, primeiro em escala de cinzas, onde foi feita a medida da espessura endometrial. Os índices de pulsatilidade (IP) da artéria uterina foram obtidos em sua porção ascendente junto ao istmo uterino. Em todas as pacientes iniciou-se a coleta dos índices de pulsatilidade, primeiro na artéria uterina esquerda e depois na direita, respeitando-se sempre esta ordem. Procedeu-se à obtenção de três ondas de velocidade de fluxo de boa qualidade representando três ciclos cardíacos. Utilizando o *software* do aparelho de ultra-som, foi feita a medida do índice de pulsatilidade. Foram realizadas duas aferições na artéria uterina esquerda e duas na artéria uterina direita. Cada IP obtido, assim como a espessura endometrial, foram anotados na ficha clínica (Anexo 3) pelo investigador (Figuras 5 e 7). A mesma técnica foi utilizada nas carótidas. Desta forma, a aferição dos índices foi feita em ambas as carótidas, após a obtenção de três ondas de velocidade de fluxo de boa qualidade representando três ciclos cardíacos; sempre a uma distância de aproximadamente um centímetro da bifurcação da carótida comum. Utilizando o *software* do aparelho de ultra-som, foi feita a medida do índice de pulsatilidade. Foram realizadas duas aferições na artéria carótida direita e duas na artéria carótida esquerda, sempre nesta ordem. Os índices foram transcritos para a ficha clínica (Anexo 3) pelo investigador (Figuras 6 e 8). Os exames também foram armazenados em fitas de videocassete, além da documentação fotográfica por meio de *video-printer* em escala de cinzas e em cores. Todos os exames foram realizados na mesma

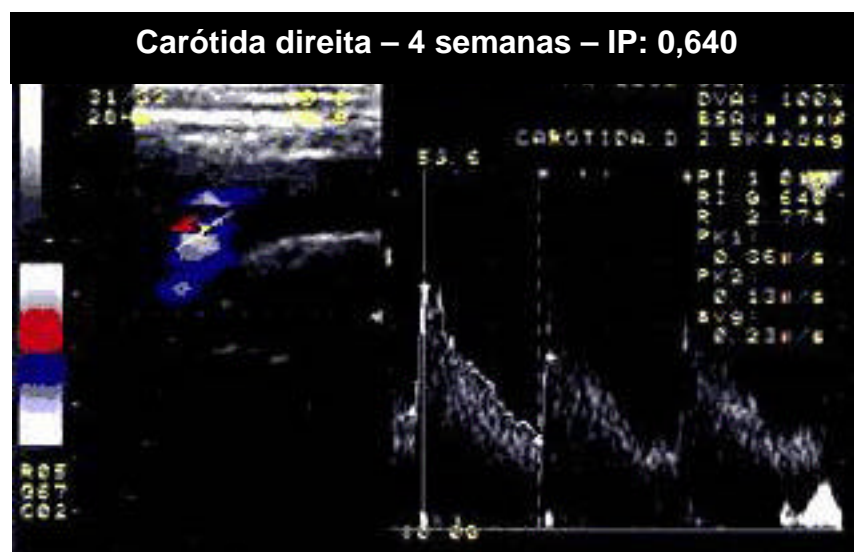
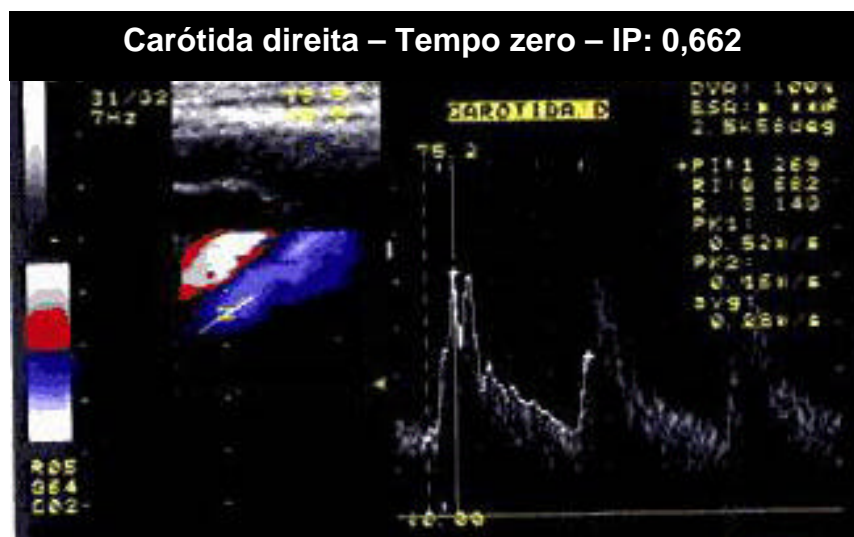
sala, sob temperatura constante e ideal, sempre com as mesmas condições de iluminação e som ambiente. Os requisitos descritos foram necessários, pois a circulação na artéria carótida interna é influenciada pela temperatura ambiente, barulho e pela ingestão alimentar (GANGAR et al., 1991).

Da forma como descrito acima, cada sujeito, um a um, foi incluído no estudo. Na segunda visita, com quatro semanas, e na última, com 12 semanas o procedimento técnico utilizado foi o mesmo. A partir da primeira visita, a paciente recebeu um frasco com medicação suficiente para ser ingerida diariamente até a próxima visita, quando devolvia o frasco vazio e recebia mais dois frascos com medicação suficiente para ser ingerida até o final do estudo.

Foi tomado o cuidado de que em todos os exames ultra-sonográficos as mulheres estivessem vestindo o mesmo tipo de avental (descartável) e tivessem observado o jejum de pelo menos oito horas.

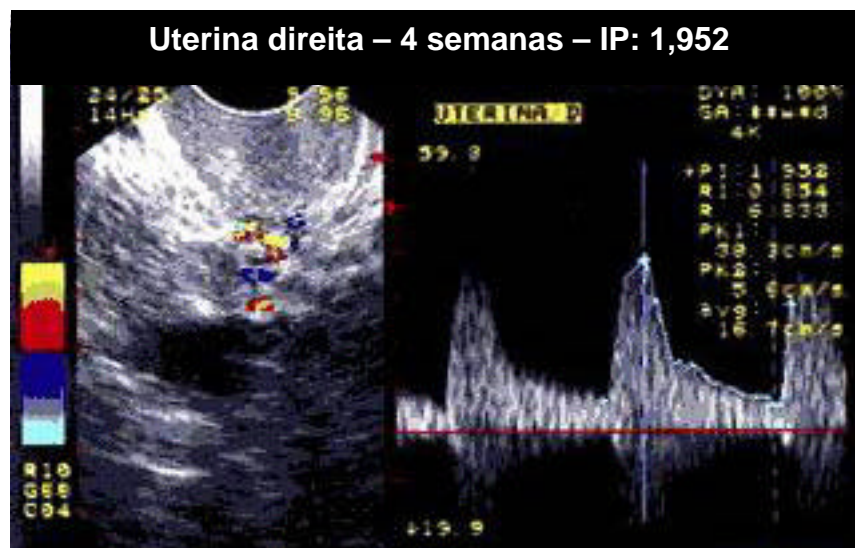
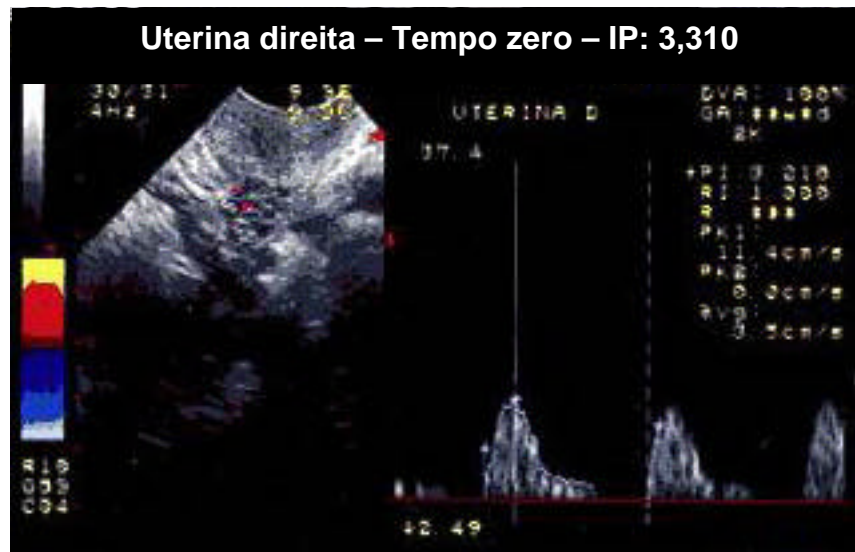


**Figura 5.** Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria uterina direita da paciente número 74, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com placebo. Observar que a diástole zero presente no início, permanece após quatro semanas de tratamento.

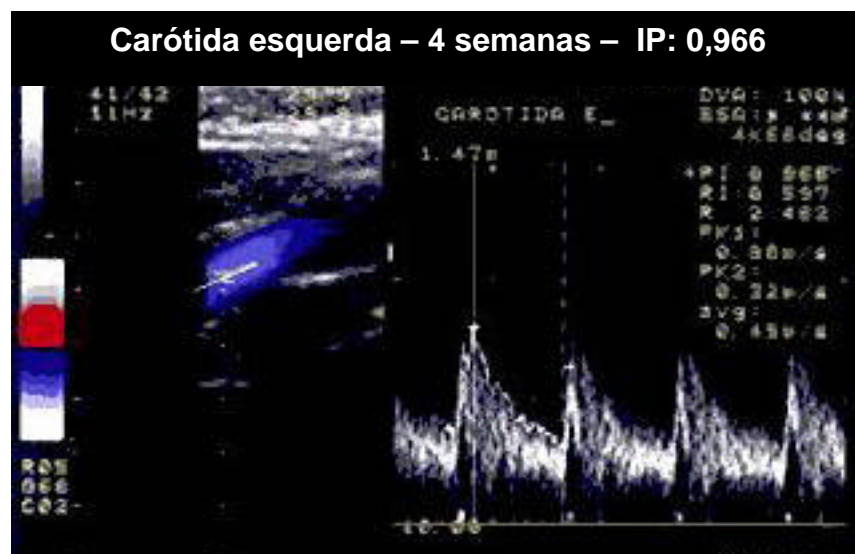
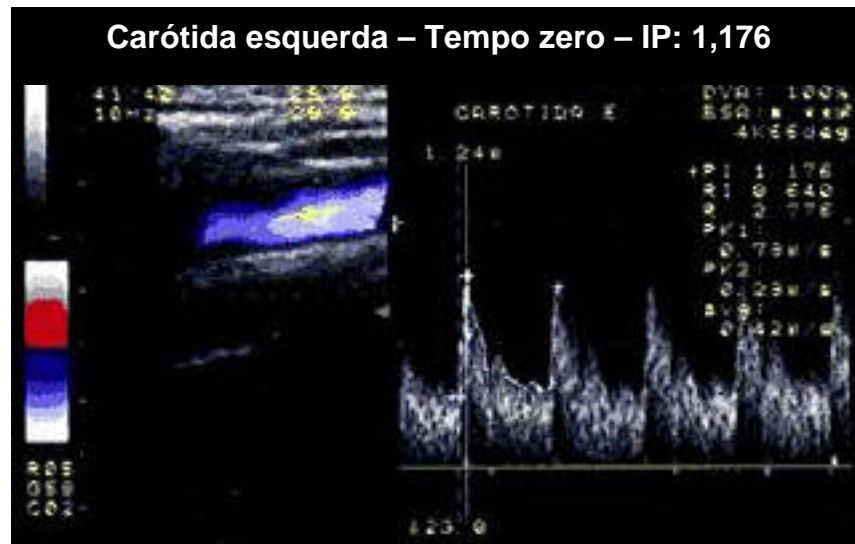


**Figura 6.** Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria carótida interna direita da paciente número 74, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com placebo. Observar que a OVF e os índices no início e após quatro semanas são praticamente iguais.





**Figura 7.** Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria uterina direita da paciente número 71, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com TRH. Observar que ocorre queda importante do IP, além de mudança significativa na OVF, que antes apresentava diástole zero, e após quatro semanas de tratamento, passa a exibir diástole cheia sem incisura aórtica (padrão gestacional).



**Figura 8.** Onda de velocidade de fluxo (OVF) da artéria carótida interna esquerda da paciente número 71, no início do estudo e após quatro semanas de tratamento com TRH. Observar que a OVF e os índices no início e após quatro semanas de tratamento são semelhantes.



### **3.6. Instrumentos para a coleta de dados**

Para a coleta de dados foi utilizada uma ficha clínica padronizada elaborada pelo pesquisador especialmente para este projeto (Anexo 3), contendo informações sobre a identificação e dados clínicos gerais referentes à idade - data da última menstruação, peso e altura, índice de massa corporal - e dados específicos referentes às dosagens séricas, à ultra-sonografia transvaginal e aos índices dopplervelocimétricos. Esta ficha foi pré-testada em amostra selecionada do referido hospital.

### **3.7. Coleta de dados**

As mulheres na pós-menopausa selecionadas pelo pesquisador e admitidas no estudo foram então orientadas quanto aos procedimentos do mesmo e foi marcada a primeira consulta para a coleta dos dados.

Na primeira consulta, a paciente foi recebida no setor de ultra-som pela enfermeira responsável no estudo. Após serem anotados pela mesma o peso e a altura, a paciente permaneceu em repouso por 15 minutos em decúbito dorsal horizontal, quando foi medida a pressão arterial sistólica e diastólica com aparelho da marca *Tycos*, no braço direito.

Em seguida o pesquisador procedeu à coleta do sangue da paciente e encaminhou o material para centrifugação do plasma, identificação e posterior armazenamento a 20 graus centígrados negativos.

A ultra-sonografia teve então início. Inicialmente, foram analisados os aspectos anatômicos dos órgãos pélvicos. Depois, o pesquisador passou a tomar as medidas e índices específicos do ensaio clínico. Primeiro, aferiu a espessura endometrial e depois os índices de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas com a técnica descrita. Terminado o exame, ele procedeu à marcação do primeiro retorno com quatro semanas, e encaminhou a mulher para a assistente de pesquisa que procedeu à entrevista e à entrega da medicação ao paciente.

### **3.8. Acompanhamento de sujeitos**

Após as mulheres terem sido submetidas à coleta dos dados no tempo zero, foram orientadas a retornar para as visitas seguintes, com quatro e 12 semanas. Todo o planejamento foi feito para que as visitas sempre acontecessem aos domingos, como já citado, diminuindo o risco de faltas e descontinuidade no estudo. Por isso, cada frasco continha 28 comprimidos suficientes para quatro semanas. Em cada visita, foi repetido o mesmo procedimento descrito na coleta dos dados. A diferença é que na primeira visita com quatro semanas, as mulheres receberam da assistente de pesquisa dois frascos contendo 28 comprimidos cada, suficientes para ingerirem o medicamento diariamente até a visita de 12 semanas.

É importante salientar que, além dos procedimentos para a coleta dos dados nas visitas de retorno, a paciente foi questionada a respeito de possíveis queixas que poderia ter em relação ao tratamento instituído e sobre a adesão ao mesmo, de tal forma que no caso de a paciente ter deixado de tomar a

medicação, o número de dias sem medicação foi anotado na ficha clínica junto com os sinais e sintomas referidos pela paciente.

### **3.9. Critérios para descontinuação**

As pacientes foram descontinuadas do estudo nas condições descritas abaixo. Uma vez descontinuadas, seus dados foram utilizados na análise dos dados, desde que tivessem comparecido a pelo menos duas visitas:

- Caso expressassem vontade de interromper o tratamento e deixar de participar do estudo.
- Quando a espessura endometrial à ultra-sonografia transvaginal excedeu a 10mm ou a 5mm associada à presença de sangramento vaginal.
- Na presença de intolerância importante à medicação .
- Caso a paciente desenvolvesse uma das complicações ao uso de TRH citadas nos critérios de exclusão.
- Caso deixasse de comparecer a uma das consulta para coleta dos dados; ou caso comparecesse às mesmas com atraso superior a 15 dias da data estipulada.

Baseados nos critérios anteriormente estabelecidos, quatro mulheres (5% da amostra) descontinuaram o estudo e acabaram excluídas da análise por terem deixado de realizar as visitas de quatro e 12 semanas. Coincidentemente, duas de cada grupo acabaram excluídas. No grupo de TRH, uma mulher foi excluída por ter desenvolvido trombose venosa profunda do membro inferior

esquerdo, já no primeiro mês de tratamento, tendo sido internada e recebido tratamento adequado após a suspensão imediata da medicação, apesar de estudos sugerirem que a TRH não provoca aumento da incidência de trombose venosa profunda (DEVOR et al., 1992). Sua evolução foi satisfatória, sem complicações ou seqüelas. A outra mulher deste grupo, assim como as outras duas mulheres do grupo-placebo, foram descontinuadas e excluídas por terem faltado à coleta de dados com quatro e 12 semanas; mesmo depois de contatadas por telefone e telegrama.

A pesquisa teria sido suspensa ou encerrada se o equipamento de ultrassom com Doppler em cores sofresse danos irreversíveis; uma vez que foi utilizado o mesmo equipamento durante toda a coleta de dados para evitar viés de regulação e *software*.

### **3.10. Processamento dos dados**

As fichas clínicas foram submetidas a uma revisão com relação à qualidade e legitimidade das informações. Eventuais erros, inconsistências ou lacunas foram corrigidos pelo pesquisador. Foram então codificados e duplamente digitados, utilizando-se o programa SAS, fazendo-se então a limpeza dos dados e obtendo-se o arquivo final a ser utilizado para análise dos dados, armazenado com cópia em local seguro.

### **3.11. Análise dos dados**

Neste momento foi quebrado o sigilo dos grupos, observando-se que o grupo denominado “A” havia recebido intervenção por placebo e o grupo denominado “B”, recebido TRH. Inicialmente foi avaliada a comparabilidade entre a distribuição das variáveis de controle nos dois grupos para testar o processo de aleatorização. Para isso, realizou-se a comparação das médias entre os dois grupos, utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes. A análise das variáveis do perfil lipídico, estradiol plasmático, espessura endometrial e dos índices de pulsatilidade nos tempos zero, 4 semanas e 12 semanas foi feita através da análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) (ARMITAGE, 1974; SCHEFFE, 1999.).

Para analisar a correlação entre as variáveis idade, tempo de menopausa e índice de massa corporal com o valor basal do índice de pulsatilidade, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson. (ARMITAGE, 1974).

O valor de significação estatística adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e o software utilizado foi o SAS.

### **3.12. Aspectos éticos**

O estudo foi desenvolvido com mulheres que participaram voluntariamente, obedecendo os princípios da Declaração de Helsinki, revisada em Hong Kong (ASAMBLEA MÉDICA MUNDIAL, 1990).

As mulheres foram esclarecidas que, se desejassem participar do estudo, deveriam receber o tratamento usual para a TRH na pós-menopausa ou o placebo, conforme a randomização. Todas as informações a respeito dos riscos, inconvenientes e benefícios, assim como da probabilidade e gravidade de ocorrerem complicações pelo uso das medicações, estavam redigidas de forma clara e em linguagem acessível no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2), que foi assinado pelas mulheres que aceitaram fazer parte do estudo.

As mulheres foram esclarecidas que durante o estudo seriam realizados exames com o objetivo de protegê-las e que, na eventualidade de riscos à sua saúde, seriam imediatamente encaminhadas para tratamento que visasse a restabelecer a integridade física que possuíam no início do estudo.

A TRH com estradiol na dose de 2mg associados a 1mg de acetato de noretisterona por via oral, de forma contínua, já é consagrada na literatura nacional e internacional como forma de aliviar os sintomas próprios do climatério e deve-se apenas observar com rigor o risco de proliferação endometrial e conseqüente adenocarcinoma de endométrio, através da monitorização da espessura endometrial pela ultra-sonografia transvaginal. Os riscos de trombose ou acidentes cardiovasculares pelo uso dos estrogênios são extremamente baixos, considerando os benefícios trazidos pela TRH. Desta forma, dentre as medidas de segurança e proteção que foram utilizadas durante o estudo, estavam a medida da espessura endometrial e o perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicérides). No caso do aparecimento de sangramento vaginal com aumento

da espessura endometrial, as pacientes seriam encaminhadas para histeroscopia para tratamento e acompanhamento que se fizesse necessário.

Foram também esclarecidas sobre o direito de não participar deste estudo e de abandoná-lo a qualquer momento.

Finalmente, foram informadas que receberiam os medicamentos de forma gratuita e auxílio para comparecerem à coleta dos dados, na forma de vale-transporte e vale-refeição. Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e pelo Comitê de Ética do Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, cumprindo-se os princípios da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

## 4. Resultados

---

Inicialmente, foram incluídas no estudo 80 mulheres, sendo que deste total, quatro mulheres (5% da amostra) foram descontinuadas e excluídas da análise dos dados; uma por ocorrência de efeito adverso grave caracterizado por trombose venosa profunda e as outras três por terem faltado às duas visitas de acompanhamento.

O total de 76 mulheres completou o estudo, sendo 38 mulheres no grupo de usuárias de TRH e 38 mulheres no grupo-placebo. A análise estatística mostrou que os grupos foram comparáveis em relação às médias de idade, tempo de menopausa, altura, peso, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca (Tabela 1).



**TABELA 1**  
**Características clínicas das mulheres segundo grupos**

Variáveis	TRH (n = 38)		Placebo (n = 38)		p valor*
	Média	(DP)	Média	(DP)	
Idade (anos)	55,6	5,36	54,5	5,49	0,34
Tempo de menopausa (anos)	6,6	6,09	5,4	4,72	0,37
Altura (cm)	155,7	6,44	155,3	5,37	0,79
Peso (kg)	69,0	15,81	66,0	15,88	0,40
IMC	28,3	4,95	27,4	5,61	0,43
PA sistólica (mmHg)	135,3	18,7	133,9	23,9	0,79
PA diastólica (mmHg)	84,2	6,0	84,5	11,3	0,90
Frequência cardíaca (bpm)	71,3	11,4	86,7	15,3	0,41

\* teste t de Student

Os valores médios das dosagens hormonais basais de hormônio folículo-estimulante e estradiol plasmático, e a espessura do endométrio avaliada através da ultra-sonografia transvaginal, também foram comparáveis nos dois grupos (Tabela 2).

**TABELA 2**  
**Níveis médios basais de FSH, estradiol plasmático e espessura endometrial nas mulheres segundo grupo**

Variáveis	TRH (n = 38)		Placebo (n = 38)		p valor*
	Média	(DP)	Média	(DP)	
FSH (mUI/ml)	63,1	23,1	64,9	23,2	0,72
Estradiol (pg/ml)	25,0	34,7	18,5	16,3	0,30
Espessura endometrial (mm)	2,79	1,89	2,21	1,96	0,20

\* teste t de Student

Em relação ao perfil lipídico, os níveis plasmáticos basais do colesterol total, frações e triglicérides foram semelhantes nos dois grupos. Com quatro semanas, houve diminuição significativa dos níveis do colesterol total e LDL ( $p_a = 0,02$  e  $0,04$ , respectivamente) no grupo que recebeu TRH. Ao final de 12 semanas os grupos voltaram a ser comparáveis, não se encontrando diferença estatística nos níveis de colesterol e LDL. A comparação dos níveis aferidos entre o tempo inicial, com quatro semanas e ao final de 12 semanas, mostrou diferenças estatisticamente significativas apenas nos níveis de colesterol total ( $p_b < 0,01$ ) e de LDL colesterol ( $p^b < 0,01$ ), sendo que estas variações não foram homogêneas entre os grupos ( $p^c < 0,01$ ).

**TABELA 3**

**Níveis plasmáticos de colesterol total, frações e triglicérides, em mg/dl, no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas, segundo grupo**

Perfil lipídico		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		$p^{(b)}$	$p^{(c)}$
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Colesterol total	A	217,6	40,81	213,8	39,19	200,3	35,23	<0,01	<0,01
	B	226,2	55,59	189,7	38,60	194,1	40,76		
	$p^{(a)}$	0,60		0,02		0,37			
Triglicérides	A	141,2	69,20	152,1	78,57	141,8	54,10	0,91	0,20
	B	132,1	64,28	118,5	52,18	126,1	62,71		
	$p^{(a)}$	0,25		0,05		0,24			
HDL colesterol	A	44,38	11,23	49,94	19,27	45,72	10,51	0,31	0,09
	B	46,22	9,26	47,44	17,61	44,74	7,31		
	$p^{(a)}$	0,24		0,75		0,55			
LDL colesterol	A	145,0	33,91	132,7	33,55	126,3	27,85	<0,01	<0,01
	B	153,5	51,34	118,5	37,07	124,1	33,02		
	$p^{(a)}$	0,47		0,04		0,67			
VLDL colesterol	A	28,2	13,84	28,8	12,24	28,4	10,82	0,90	0,33
	B	26,4	12,86	23,7	10,44	25,2	12,54		
	$p^{(a)}$	0,45		0,10		0,40			

(a) Comparação de médias entre grupos A e B.

(b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme variações do perfil lipídico ao longo do tempo.

(c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparações do perfil lipídico entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.

A comparação entre as médias de pressão arterial sistólica e diastólica em cada visita não mostrou diferenças significativas entre os grupos. Houve uma diminuição significativa na pressão arterial sistólica ao longo do tempo ( $p^b = 0,02$ ), sendo que esta queda foi semelhante nos dois grupos (Tabela 4).

**TABELA 4**

**Médias da pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo**

Pressão arterial		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		$p^{(b)}$	$p^{(c)}$
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
PA diastólica	A	133,9	23,88	132,1	24,51	131,2	23,4	0,19	0,55
	B	135,3	18,71	131,9	22,59	128,3	16,3		
	$p^{(a)}$	0,79		0,97		0,55			
PA sistólica	A	84,5	11,3	85,0	9,51	81,6	8,8	0,02	0,48
	B	84,2	6,0	83,5	7,89	81,4	6,4		
	$p^{(a)}$	0,90		0,46		0,93			

a) Comparação de médias entre grupos A e B.

b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme variações da pressão diastólica e sistólica ao longo do tempo.

c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparações da pressão diastólica e sistólica entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.

Em relação aos níveis de estradiol plasmático, houve um aumento significativo nas usuárias de TRH ao longo do tempo ( $p^a < 0,01$ ,  $p^b < 0,01$  e  $p^c < 0,01$ ) (Tabela 5).

**TABELA 5**

**Níveis médios de estradiol plasmático (pg/ml) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo**

Grupos		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		p <sup>(b)</sup>	p <sup>(c)</sup>
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Estradiol	A	18,5	16,32	14,8	9,60	13,7	11,73	<0,01	<0,01
	B	25,0	34,71	96,6	60,23	88,8	31,10		
	p <sup>(a)</sup>	0,84		<0,01		<0,01			

a) Comparação de médias entre grupos A e B.

b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação dos níveis de estradiol ao longo do tempo.

c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação dos níveis de estradiol entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.

Em relação à espessura endometrial, houve um aumento significativo nas usuárias de TRH ao longo do tempo ( $p^a < 0,05$ ,  $p^b = 0,03$  e  $p^c = 0,02$ ) (Tabela 6).

**TABELA 6**

**Média da espessura do endométrio (mm) no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo**

		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		p <sup>(b)</sup>	p <sup>(c)</sup>
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Espessura endometrial	A	2,22	1,96	2,02	1,22	2,57	2,11	0,03	0,02
	B	2,79	1,89	3,69	1,91	4,07	2,78		
	P <sup>(a)</sup>	0,57		<0,01		0,02			

a) Comparação de médias entre grupos A e B.

b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme variação da espessura do endométrio ao longo do tempo.

c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação da espessura do endométrio entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.

As médias dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas direita e esquerda foram semelhantes entre os grupos no início do estudo. Após quatro e 12 semanas observou-se diminuição significativa nos índices de pulsatilidade do grupo de usuárias de TRH ( $p^a < 0.01$ ) quando comparados ao grupo-placebo. Esta diminuição foi significativa ao longo do tempo ( $p^b < 0.01$ ) e ocorreu de forma significativa apenas no grupo de usuárias de TRH ( $p^c < 0.01$ ) (Tabela 7 e Gráficos 1 e 2).

**TABELA 7**

**Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias uterinas no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo**

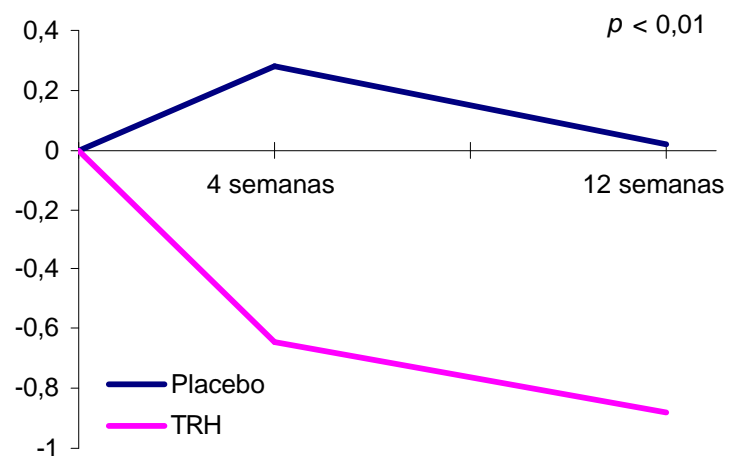
Pressão arterial		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		$p^{(b)}$	$p^{(c)}$
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
IP artéria uterina esquerda	A	2,918	0,9855	3,196	1,4239	2,819	1,0222	<0,01	<0,01
	B	2,701	0,7228	2,058	0,8100	1,833	0,5044		
	$p^{(a)}$	0,72		<0,01		<0,01			
IP artéria uterina direita	A	3,189	1,3761	3,260	1,0944	3,100	0,7895	<0,01	<0,01
	B	2,720	0,8998	2,134	0,8422	1,862	0,5348		
	$p^{(a)}$	0,45		<0,01		<0,01			

a) Comparação de médias entre grupos A e B.

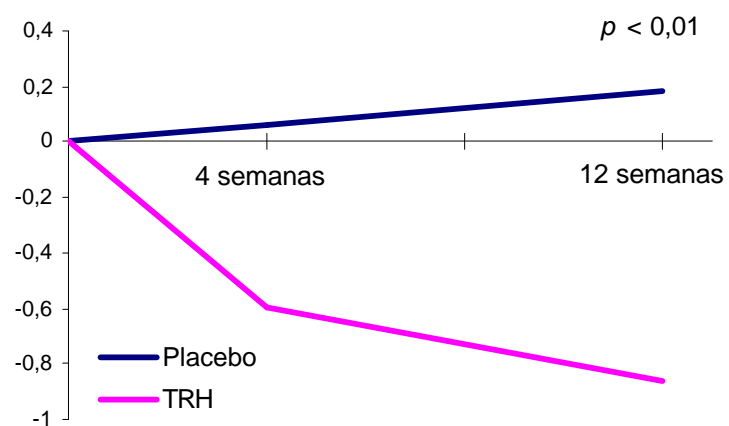
b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação das mudanças do IP ao longo do tempo.

c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação das mudanças do IP entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.



**Gráfico 1.** Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina esquerda segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos.



**Gráfico 2.** Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina direita segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos

Não houve diferença nos índices de pulsatilidade das artérias carótidas direita e esquerda entre os grupos no início do estudo, com quatro e 12 semanas. Houve uma diminuição significativa nestes índices ao longo do tempo apenas na artéria carótida esquerda ( $p^b = 0,04$ ); porém esta queda ocorreu de forma homogênea entre os grupos, não havendo diferença significativa entre eles (Tabela 8 e Gráficos 3 e 4).

**TABELA 8**

**Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias carótidas no tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas segundo o grupo**

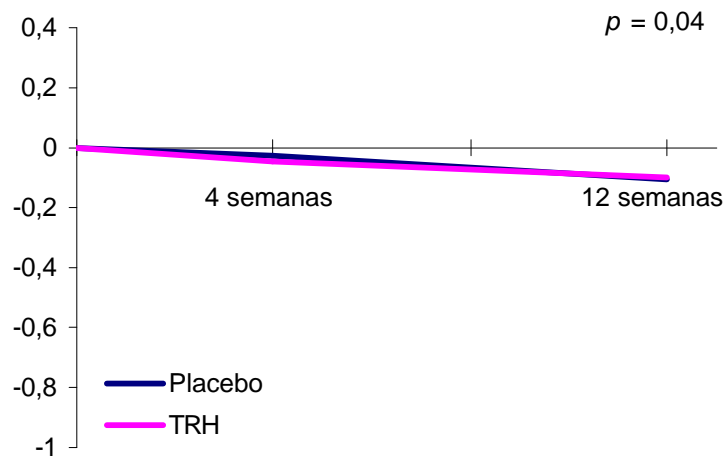
		tempo inicial		4 semanas		12 semanas		$p^{(b)}$	$p^{(c)}$
		Média	DP	Média	DP	Média	DP		
IP artéria carótida esquerda	A	1,066	0,2682	1,036	0,2929	0,961	0,2274	0,04	0,84
	B	1,079	0,2800	1,028	0,2692	0,993	0,2228		
	$p^{(a)}$	0,79		0,94		0,44			
IP artéria carótida direita	A	1,042	0,2226	1,058	0,2464	0,982	0,1964	0,33	0,66
	B	1,042	0,2278	1,042	0,2898	1,005	0,2178		
	$p^{(a)}$	0,58		0,70		0,68			

a) Comparação de médias entre grupos A e B.

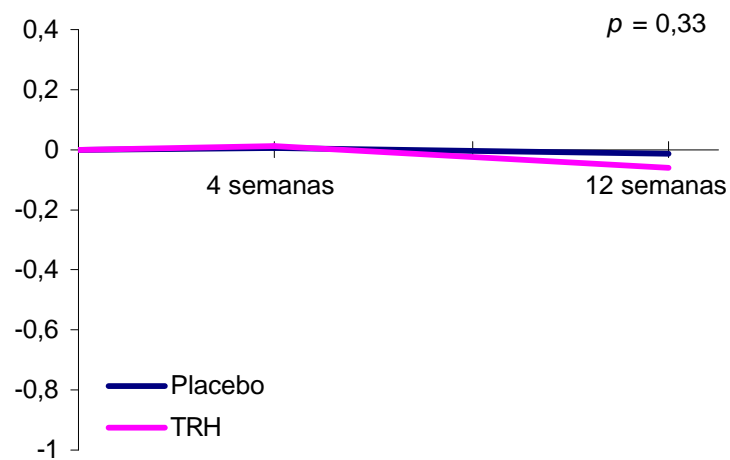
b)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação das mudanças do IP ao longo do tempo.

c)  $p$  valor segundo ANOVA para medidas repetidas, conforme comparação das mudanças do IP entre os grupos A e B, ao longo do tempo.

A = Placebo e B = TRH.



**Gráfico 3.** Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria carótida esquerda segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos.



**Gráfico 4.** Variações das médias do índice de pulsatilidade (IP) da artéria carótida direita segundo tempo inicial, quatro semanas e 12 semanas nos dois grupos.



Na Tabela 9 foram separadas da amostra apenas as mulheres que no início do estudo possuíam níveis baixos de estradiol endógeno, e que ao longo do tempo tiveram seus níveis elevados para valores acima de 40 pg/ml depois de realizada a intervenção. Desta forma, a seleção e a adesão ao tratamento puderam ser testadas. Foram selecionadas 29 mulheres em que se analisaram novamente os índices de pulsatilidade nas artérias uterinas e carótidas. Observou-se que os resultados em relação às artérias uterinas foram semelhantes aos observados anteriormente na Tabela 6. Em relação às carótidas, o índice de pulsatilidade da esquerda não se modificou de forma significativa ao longo do tempo, não confirmando a queda observada anteriormente na Tabela 7.

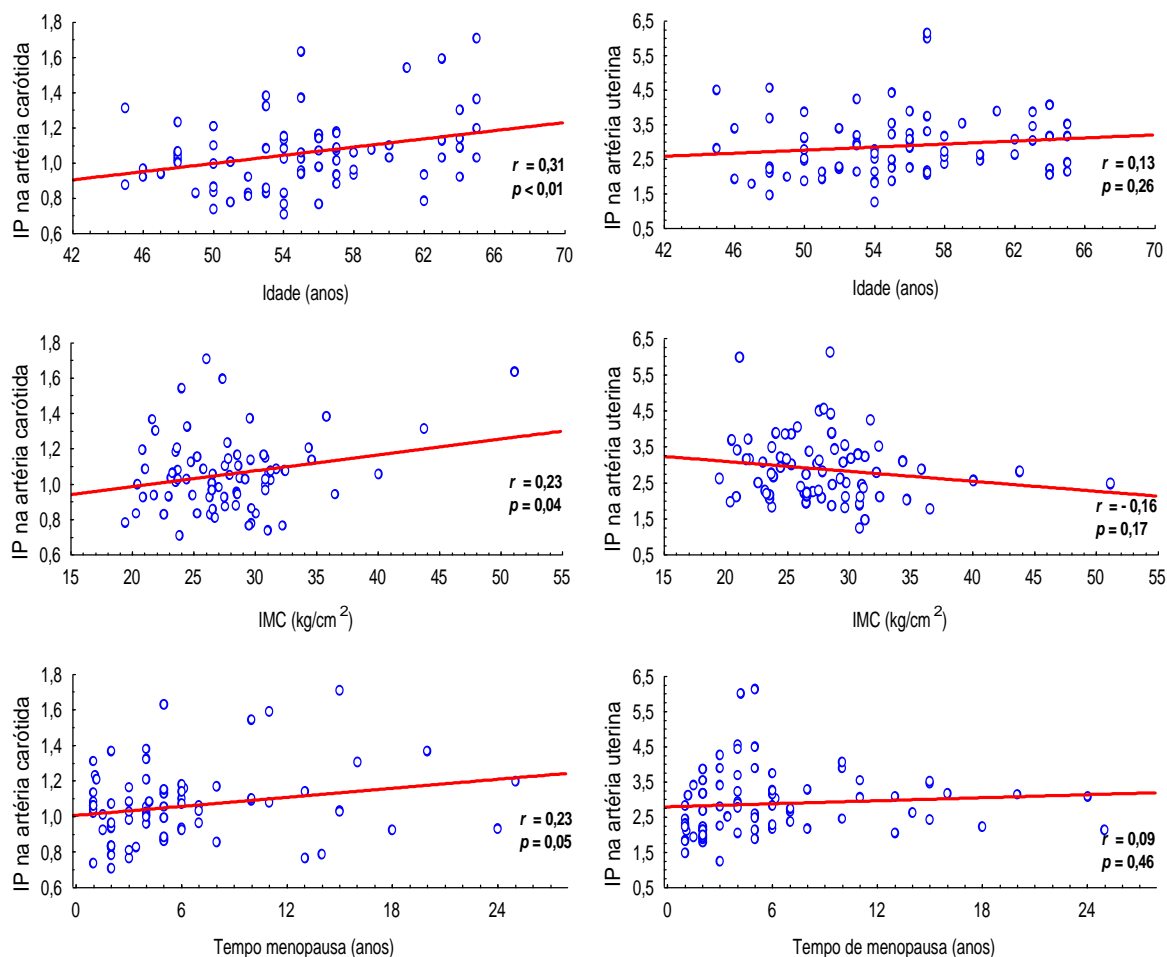
**TABELA 9**

**Valores médios do índice de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas no tempo inicial, quatro e 12 semanas nas mulheres do grupo experimental com estradiol plasmático inferior a 40 pg/ml no início do estudo, e superior a 40 pg/ml nos tempos quatro e 12 semanas**

	n	tempo inicial		4 semanas		12 semanas		p <sup>(a)</sup>
		Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IP artéria uterina esquerda	29	2,768	0,7647	2,030	0,7386	1,835	0,4297	<0,01
IP artéria uterina direita	29	2,686	0,7667	2,040	0,7904	1,839	0,5382	<0,01
IP artéria carótida esquerda	29	1,048	0,2497	1,039	0,2649	0,981	0,2009	0,25
IP artéria carótida direita	29	1,095	0,3086	1,030	0,2963	0,989	0,2368	0,14

(a) Comparação de médias segundo ANOVA em duas vias

Observou-se, através do coeficiente de correlação linear, que as variáveis idade e índice de massa corporal mostraram-se diretamente associadas ao índice de pulsatilidade da artéria carótida interna. Em relação às artérias uterinas, não houve correlação com nenhuma das variáveis analisadas (Gráfico 5).



**Gráfico 5.** Coeficiente de correlação linear entre tempo de menopausa, idade e IMC com o IP das artérias uterina e carótida interna.

## 5. Discussão

---

Este ensaio clínico foi idealizado para avaliar os efeitos da TRH sobre os índices de pulsatilidade das artérias uterinas e carótidas internas em mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram que as mulheres que receberam TRH com estrogênio associado ao progestogênio apresentaram uma diminuição significativa nos índices de pulsatilidade das artérias uterinas; entretanto, este efeito não foi evidenciado de forma significativa nas artérias carótidas internas.

A observação das características das mulheres estudadas mostrou que não houve diferenças em relação às médias de idade, tempo de menopausa, índice de massa corporal, pressão arterial e níveis hormonais e bioquímicos. Portanto, os grupos foram homogêneos e comparáveis, demonstrando que a aleatorização através da lista randômica foi adequada.

Os resultados deste estudo em relação ao perfil lipídico mostraram uma queda ao longo do tempo nos níveis de colesterol total e LDL-C. Esta queda foi significativa com quatro semanas, onde ficou evidente a diferença entre os

grupos estudados, prevalecendo o grupo que sofreu a intervenção com estrogênios na determinação da queda nos referidos lípides. Com o mesmo período de seguimento, WALSH et al., (1991) já haviam demonstrado benefícios semelhantes, sendo que em seu estudo o aumento do HDL-C também foi significativo. Em acompanhamento de longo prazo, o estudo que ficou conhecido como *PEPI TRIAL* demonstrou que os benefícios são crescentes e se mantêm ao longo do tempo (THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL, 1995).

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito do uso de TRH com estrogênios na resistência vascular periférica nos territórios uterino e cerebral, através da análise dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas e carótida interna. O estudo buscou pesquisar um outro provável mecanismo de ação dos estrogênios na proteção cardiovascular, no caso, através da vasodilatação das artérias estudadas. Para isto, foram feitas análises da velocimetria sangüínea e da impedância vascular periférica com um equipamento de ultra-som com Doppler colorido; sem dúvida, o melhor e mais preciso método não invasivo, disponível até o momento, para a avaliação destes parâmetros (FLEICHER et al., 1991).

Foram estudados os índices de pulsatilidade nas artérias uterinas esquerda e direita, assim como nas artérias carótida interna direita e esquerda. Estes índices representam a impedância vascular do território estudado a partir do ponto em que a amostra é obtida. Como os índices de pulsatilidade refletem a resistência da microcirculação e a complacência dos vasos, qualquer

mudança neste parâmetro refletiria de forma indireta as mudanças na pós-carga cardíaca e, por conseguinte, a função cardíaca propriamente dita.

Este estudo mostrou que a TRH com 2mg de estradiol associados a 1mg de acetato de noretisterona administrados por via oral, aumenta o fluxo sangüíneo no território uterino através da diminuição dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas. Após três meses de TRH, a redução nos índices de pulsatilidade das artérias uterinas foi de aproximadamente 30%.

Todos os estudos envolvendo as artérias uterinas, sem exceção, também demonstraram importante diminuição dos índices de pulsatilidade após a administração de estrogênios.

BONILLA-MUSSOLES et al., (1995) estudando 203 mulheres na pós-menopausa, divididas em três grupos que fizeram uso de estradiol isolado, estradiol transdérmico associado ao acetato de medroxiprogesterona ou estradiol transdérmico associado à progesterona natural de forma seqüencial, observaram queda média ao redor de 65% nos índices de pulsatilidade das artérias uterinas, já no primeiro mês de tratamento com os diversos esquemas hormonais. Utilizando TRH de forma contínua, administrada pelas vias oral e transdérmica, CACCIATORE et al. (1998), demonstraram queda máxima ao redor de 40% nos índices de pulsatilidade na artéria uterina após seis meses de tratamento. BATTAGLIA et al. (1999b), utilizando TRH com estradiol transdérmico associado a 12 dias de 10mg de acetato de medroxiprogesterona

por via oral a cada dois meses, observaram queda de 28% no IP da artéria uterina após seis meses de tratamento.

Estudos realizados com o objetivo exclusivo de avaliar se a adição de progestogênio produz efeito desfavorável sobre os benefícios trazidos pelo uso dos estrogênios, têm demonstrado que apesar de antagônico, o progestogênio não interfere de forma significativa no benefício vascular obtido com os estrogênios. HILLARD et al. (1992) estudaram 12 mulheres na pós-menopausa tratadas por dois ciclos com estradiol transdérmico na dose de 50mg associados ao progestogênio cíclico na segunda fase, e observaram uma queda de 66% nos índices de pulsatilidade das artérias uterinas em relação aos valores pré-tratamento na fase estrogênica e de 53% na fase combinada. Apesar de um efeito menos evidente na fase combinada, o progestogênio não anulou o efeito produzido pelo estrogênio. Esse efeito negativo ocorreu de forma temporária e desapareceu após quatro dias da suspensão do progestogênio.

Esse mesmo grupo de pesquisadores, em estudo onde as mulheres foram acompanhadas por seis meses, demonstraram que a adição do progestogênio na TRH seqüencial proporciona aumento do tônus arterial uterino. Entretanto, esse efeito desaparece quatro dias após a suspensão da droga (MARSH et al., 1994). Estes resultados obtidos a longo prazo confirmaram os resultados obtidos anteriormente.

A base de todos estes estudos partiu da observação das alterações anatomofuncionais dos órgãos pélvicos e sua vasculatura, causados pelo hipoestrogenismo da mulher na pós-menopausa. Em relação à velocimetria sangüínea nas situações de hipoestrogenismo, os estudos demonstraram o aumento dos índices que medem o fluxo sangüíneo e as mudanças na onda de velocidade de fluxo das artérias uterinas, que na perimenopausa começam a apresentar incisura protodiastólica, diminuição do fluxo diastólico e tardiamente ausência total de fluxo na diástole (diástole zero), chegando em alguns casos, a se observar fluxo reverso da diástole cardíaca (JAKAB, 1997). A observação de que os estrogênios aumentavam o fluxo no território uterino fez com que diversos autores relacionassem este efeito com a proteção cardiovascular inferida ao uso de estrogênios nas mulheres na pós-menopausa (HILLARD et al., 1992; MARSH et al., 1994).

Com o objetivo de avaliar se os efeitos sobre as artérias uterinas poderiam ser estendidos para outros órgãos e com que magnitude este fenômeno ocorreria, a maioria dos pesquisadores passou a estudar outros territórios fora do sistema reprodutor, uma vez que este, sem a menor dúvida, é extremamente sensível à ação dos estrogênios por possuir uma quantidade infinitamente maior de receptores para o hormônio (JAKAB, 1997).

Sem dúvida, quando procuramos relacionar os estrogênios à proteção cardiovascular, estamos objetivamente analisando o risco relativo de ocorrência de eventos cardíacos e cerebrais, caracterizados por isquemias e trombooses das artérias coronárias e cerebrais, levando ao infarto agudo do miocárdio e a

acidentes vasculares cerebrais. Portanto, nada mais lógico que os estudos demonstrassem o efeito vasodilatador dos estrogênios nestes territórios. No coração já foi demonstrado que os estrogênios melhoram a função cardíaca, utilizando-se o ecocardiograma e seus diversos parâmetros para comparação de mulheres na pós-menopausa com e sem fogachos (BELJIC et al., 1999). Já em relação à vasodilatação das artérias coronárias, a técnica dopplervelocimétrica não é utilizada por dificuldades técnicas inerentes ao método, de forma que os diversos estudos concentraram-se no território cerebral.

Os resultados de estudos sobre os efeitos do estrogênio no território cerebral, realizados nos últimos anos, têm sido contraditórios na literatura. A maioria dos ensaios clínicos que utilizaram o mesmo método, demonstraram a ação vasodilatadora dos estrogênios no território cerebral, sugerindo que este poderia ser um possível mecanismo de ação na proteção cardiovascular em mulheres na pós-menopausa em uso de TRH.

No presente estudo não se observou redução no IP das artérias carótidas internas, sugerindo que o aumento do fluxo obtido no território uterino não pode ser estendido para o território cerebral. Um dos primeiros trabalhos a demonstrar o possível efeito vasodilatador dos estrogênios sobre o território cerebral foi realizado no Departamento de Menopausa do *King's College Hospital* em Londres, em 1991. Esse estudo abriu caminho para uma série de outros sobre a ação cardiovascular dos estrogênios. Os autores analisaram uma amostra extremamente homogênea com 12 mulheres na pós-menopausa



que fizeram uso de estradiol transdérmico na dose de 50µg/dia e observaram diminuição significativa dos índices de pulsatilidade das artérias carótidas internas destas mulheres após nove semanas de uso do estrogênio sem oposição de medroxiprogesterona (GANGAR et al., 1991).

Depois do estudo pioneiro realizado pelos pesquisadores do *King's College* relacionando o estradiol ao fluxo da artéria carótida interna em 1991, outros se seguiram. PENOTTI et al. (1993), publicaram um estudo com 25 mulheres na pós-menopausa que fizeram uso de estradiol transdérmico na dose de 50µg/dia e encontraram uma diminuição de 25% nos índices de pulsatilidade da artéria carótida interna após 22 semanas de tratamento, quando observaram a queda máxima. Com seis semanas, no entanto, já haviam notado diminuição significativa nos índices. Em 1996, os mesmos autores publicaram os resultados de um ensaio clínico do tipo cruzado, onde 23 mulheres na pós-menopausa, que faziam uso contínuo de TRH com estradiol transdérmico na dose de 50µg/dia entre um e dois anos, foram divididas em dois grupos, de forma que o primeiro grupo suspendeu o uso da medicação nos primeiros seis meses do estudo, enquanto o outro permaneceu com o tratamento. Após o sexto mês, o primeiro grupo voltou a fazer uso dos estrogênios, enquanto o segundo grupo o suspendeu. Encontraram resultados interessantes que confirmaram sua hipótese, mostrando aumento dos índices de pulsatilidade de forma significativa no primeiro grupo após a suspensão do tratamento, enquanto o outro permaneceu com índices inalterados. A partir do sexto mês, observaram diminuição significativa dos índices no primeiro grupo,

após reintrodução do tratamento, e aumento dos índices no segundo grupo com a suspensão do mesmo (PENOTTI et al., 1996).

LAU et al. em 1998, conseguiram demonstrar a relação entre o estradiol sérico e o aumento do fluxo periférico em 68 mulheres na pós-menopausa, estudando os índices de pulsatilidade das artérias braquial, poplítea, radial e dorsal dos pés. Obtiveram resultados significativos em relação à queda dos índices na artéria braquial após oito semanas de tratamento em todos os grupos de estrogênioterapia (estradiol 2mg/dia; estradiol 2mg/dia+acetato de noretisterona 1mg/dia; e estradiol percutâneo 2,5mg/dia) quando comparados ao grupo-placebo. Recente estudo utilizando esteróide sintético derivado do noretindrel (tibolona 2,5mg/dia) por seis meses em 29 mulheres na pós-menopausa, demonstrou resultados semelhantes com diminuição dos índices de pulsatilidade nas artérias poplítea e braquial, porém, não conseguiu demonstrar diferenças significativas na artéria carótida comum destas mulheres (GRINBAUM, 2000). Entretanto, um estudo aleatorizado e duplo-cego com 100 mulheres, comparando o efeito vascular sobre as artérias arqueadas e uterinas em 100 mulheres na pós-menopausa, que foram divididas em dois grupos iguais que receberam tibolona 2,5mg/dia ou estradiol 2mg/dia associado a 1mg/dia de acetato de noretindrona, mostrou que a queda nos índices de resistência e pulsatilidade foi significativa no grupo tratado com TRH, não tendo ocorrido no grupo tratado com tibolona (DÖREN et al., 2000).

Resultados semelhantes aos obtidos neste estudo também foram encontrados por DARJ, et al. (1999), que estudaram 50 mulheres na pós-

menopausa divididas em dois grupos. Após randomização, o primeiro grupo recebeu medicação que consistiu em estradiol na dose de 2mg por 12 dias, seguido de estradiol na dose de 2mg associados a 1mg de acetato de noretisterona por dez dias, e por fim, estradiol na dose de 1mg por seis dias; enquanto o outro grupo recebeu placebo. O estudo durou seis meses e também não foram evidenciadas diferenças significativas entre os índices de pulsatilidade da artéria carótida interna nos grupos estudados.

Como se trata de relacionar os estrogênios à resistência vascular periférica no cérebro, alguns autores propuseram-se a estudar pequenas artérias com diâmetro compatível com a microcirculação cerebral. Neste modelo, destacaram-se três publicações em que foram estudados os índices de pulsatilidade da artéria central da retina, cujo diâmetro encontra-se em torno de 110-200  $\mu\text{m}$  e da artéria oftálmica, com diâmetro em torno de 1mm. Em um deles, a queda dos índices não ocorreu de forma significativa na artéria oftálmica, porém foi significativa na artéria central da retina (VAN BAAL et al., 1999). Em outro estudo, os autores avaliaram a dopplervelocimetria das artérias oftálmica, carótida interna e uterina, evidenciando diminuição significativa dos índices de pulsatilidade dos três vasos estudados (BATTAGLIA et al., 1999b). Em um terceiro, foram comparados três grupos diferentes, o primeiro composto por 16 mulheres na pós-menopausa em uso de TRH há pelo menos nove anos, o segundo por 16 mulheres na pós-menopausa que nunca haviam feito uso de hormônios e o terceiro por 20 mulheres jovens com idade entre 20 e 26 anos. Os índices de pulsatilidade da artéria oftálmica das mulheres em uso de

estrogênios e das jovens não apresentaram diferença estatística, porém ambos foram estatisticamente menores quando comparados às mulheres na pós-menopausa que nunca haviam utilizado estrogênios. Por outro lado, em relação aos índices da artéria central da retina, todas as mulheres na pós-menopausa, com ou sem hormonioterapia, possuíam resultados semelhantes, estatisticamente maiores que os obtidos nas jovens (HARRIS-YITZHAK et al., 2000).

Uma recente publicação tem chamado a atenção dos pesquisadores pelo tempo de seguimento e pelos resultados contraditórios em relação a maioria dos estudos anteriores. Este estudo caso-controle foi realizado pelo Departamento de Saúde da Mulher e da Criança da Universidade de Uppsala, na Suécia. Foram estudados os índices de pulsatilidade das artérias carótida comum, externa e interna de 18 mulheres submetidas à histerectomia, em uso de TRH com estrogênios na forma de implante há, em média, 18,8 anos (5,8 a 33,4 anos). Estas mulheres foram pareadas por idade ( $\pm 2$  anos) e foram selecionadas no mesmo município das usuárias de implante, com outras 18 mulheres que nunca haviam feito uso de estrogênios. Todas as características físicas e clínicas eram comparáveis entre os grupos. O resultado do estudo demonstrou que os índices de pulsatilidade da artéria carótida interna não possuía diferença estatística entre os dois grupos estudados (NAESSEN & BAKOS, 2001). Esses achados, no que diz respeito à artéria carótida interna, foram semelhantes aos encontrados neste estudo, que apesar da diferença de

seguimento, também não demonstrou diminuição significativa dos índices de pulsatilidade.

Na análise de correlação, as variáveis idade e índice de massa corporal mostraram-se diretamente associados, neste estudo, aos índices de pulsatilidade na artéria carótida interna. Não foi demonstrada associação significativa direta entre os índices de pulsatilidade das artérias estudadas e o tempo decorrido desde a menopausa, como demonstrado por outros autores (GANGAR et al, 1991; PRADO, 2000).

Como pudemos observar, os resultados da maioria dos estudos guardam contradições entre si. Uma possível explicação é que estes tipos de estudo são de difícil reprodutibilidade. O primeiro obstáculo é que existem diferenças intra e interobservador, inerentes ao método ultra-sonográfico. Além disso, existem muitas variáveis confundidoras quando os autores propõem-se a realizar estudos sobre a circulação em territórios diferentes. Sabemos, através de estudos bem conduzidos em mulheres no menacme e na menopausa, que os índices de pulsatilidade da artéria carótida interna variam com alimentação, temperatura ambiente e intensidade de barulho (GANGAR et al., 1991). Estas variáveis, até certo ponto, podem ser controladas. Por outro lado, os índices também variam com discretas mudanças de estradiol sérico, durante um ciclo menstrual normal (KREJZA et al., 2001). Da mesma forma, foi demonstrado que os índices de pulsatilidade da artéria uterina possuem diferenças significativas quando aferidos em mulheres na pós-menopausa pela manhã ou à tarde,

chegando a valores 33% menores no período da tarde (JURKOVIC et al., 1999).

Outro fator importante a ser levado em consideração é a diferença no tempo de seguimento da maioria dos trabalhos, que varia de três meses a um ano, e nos diversos esquemas e vias de administração de TRH. Em relação a estes últimos, não podemos esquecer que os progestogênios exercem efeito antagônico em relação aos estrogênios, de forma que associações com progestogênios potentes como a noretisterona, certamente possuem oposição maior que compostos com medroxiprogesterona (HILLARD et al., 1992; WHEBA et al., 1992; LUCKAS et al., 1998).

Mais recentemente, MOSCA et al. (2001), fizeram uma análise crítica dos grandes estudos que tentam associar o uso de estrogênios à proteção cardiovascular. Destacaram como de grande importância alguns vieses observados na amostra dos diversos estudos. Entre eles, o viés de prevenção (a monitorização e tratamento de problemas com a saúde seriam maiores nas usuárias de TRH pelo maior acesso aos serviços de saúde), de sobrevivência (classificação como não usuárias as mulheres que fizeram uso anterior de TRH e pararam por problemas de saúde) e de prevalência/incidência (efeitos adversos da TRH não seriam observados devido ao óbito de pacientes que deixariam de participar do estudo prospectivo). Dentre os que poderiam sofrer um maior controle pelo pesquisador, citaram o viés de seleção (relacionados ao verdadeiro estado de carência absoluta de estrogênios, de forma a incluir mulheres mais saudáveis nos grupos de usuárias de TRH) e o de aderência

(quando a ingestão do medicamento depende exclusivamente das mulheres) ao tratamento proposto como possíveis fatores que dificultariam a falta de consenso entre os diversos estudos. Neste estudo, fizemos a análise da eficácia do estrogênio sobre a vasodilatação dos territórios uterino e cerebral, reduzindo os vieses de seleção e adesão ao tratamento. Para isto, deixamos de lado a aleatorização e selecionamos apenas as mulheres que de fato estavam na pós-menopausa e possuíam níveis baixos de estradiol endógeno no início, e que obtiveram níveis de estradiol sérico superior a 40 pg/ml com quatro e 12 semanas após a intervenção. Desta forma, separamos do grupo experimental 29 mulheres que preencheram estes critérios. A análise dos dados mostrou os mesmos resultados obtidos anteriormente quando se analisou por intenção de tratamento, ou seja, a queda dos índices de pulsatilidade só ocorreu de forma significativa nas artérias uterinas.

Assim como os diversos estudos que associaram a proteção cardiovascular conferida pelos estrogênios à análise anatômica das artérias coronárias, este estudo e os citados acima associando o estrogênio à vasodilatação de territórios que não o reprodutor, carecem de correlação clínica, uma vez que nenhum deles, até o momento, foi conduzido de forma prospectiva para testar se a vasodilatação associa-se à diminuição dos eventos cardiovasculares, sejam eles fatais ou não.

Finalmente, com base nos resultados obtidos, não pudemos evidenciar um possível mecanismo de ação vasodilatadora da TRH no mecanismo de proteção cardiovascular. O efeito observado nas artérias uterinas é insuficiente

para explicar toda a cardioproteção atribuída à TRH com estrogênios. Cabe ressaltar que os fatores envolvidos na gênese dessa cardioproteção são complexos, multifatoriais e ocorrem a longo prazo. Outros estudos se fazem necessários para esclarecer os possíveis mecanismos envolvidos na proteção cardiovascular, uma vez que o mecanismo vasodilatador não pôde ser comprovado de forma indubitável por este e nem pelos diversos estudos realizados até o momento.



## 6. Conclusões

---

1. Os índices de pulsatilidade da artéria uterina foram significativamente menores, com quatro semanas e com 12 semanas, nas mulheres tratadas com terapia de reposição hormonal, quando comparadas às que receberam placebo. Na artéria carótida interna não houve diferença nos índices de pulsatilidade entre os grupos.
2. Houve uma diminuição significativa nos índices de pulsatilidade ao longo do tempo apenas na artéria uterina.

## 7. Referências Bibliográficas

---

- ANGERER, P.; KOTHNY, W.; STORK, S.; WHACKY, C.V. – Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **36**:1789-96, 2000.
- ANWAAR, I.; RENDELL, M.; GOTTSATER, A.; LINDGARDE, F.; HULTHEÉN, U.L.; MATTIASSON, I. – Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Effects on intraplatelet cyclic guanosine monophosphate, plasma endothelin-1 and neopterin. **J. Internal Med.**, **247**: 463-70, 2000.
- ARMITAGE, P. – **Statistical methods in medical research**. 3<sup>rd</sup>, New York, John Wiley & Sons, 1974. 504p.
- ASAMBLEA MÉDICA MUNDIAL – Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. **Bolet. Of. SANIT. PANAM.**, **108**:626-9, 1990.
- BAILÃO, L. A.; PRADO, J.H.J.; RIZZI, M.C.S.; BAILÃO, T.C.R.S.; HERREN, H.; MISSIATO, M. – **Fundamentos da ultra-sonografia** – Cursos de aperfeiçoamento em medicina, Diagnósis, Ribeirão Preto, São Paulo, 1995. 56. p.

- BARRET-CONNOR, E.; WINGARD, D.L.; CRIQUI, M.H. – Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. **JAMA**, **262**:2095-100, 1989.
- BATTAGLIA, C.; SALVATORI, M.; GALLINELLI, A; ARTINI, P.G.; GENAZZANI, A.R.; VOLPE, A. – Color Doppler and hormone replacement therapy: a role of thromboxane and plasma viscosity. **Gynecol. Endocrinol.**, **13**:183-8, 1999a.
- BATTAGLIA, C.; REGNANI, G.; ARTINI, P.G.; GENAZZANI, A.R.; PRIMAVERA, M.R.; SALVATORI, M.; VOLPE, A. – Uterine and cerebral vascularization in postmenopausal women treated with hormone-replacement therapy. **Gynecol. Endocrinol.**, **13**:223-9, 1999b.
- BELJIC, T.; BABIC, D.; MARINKOVIC, J.; PRELEVIC, G.M. – Effect of estrogen replacement therapy on cardiac function in postmenopausal women with and without flushes. **Gynecol. Endocrinol.**, **13**:104-12, 1999.
- BONILLA-MUSOLES, F.; MARTÍ, M.C.; BALLESTER, M.J.; RAGA, F.; OSBORNE, N.G. - Normal uterine arterial blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color doppler sonography: : The effect of hormone replacement therapy. **J. Ultrasound Med.**, **14**:497-501, 1995.
- BOURNE, T.; HILLARD, T.C.; WHITEHEAD, A.D., M.I.; CROOK, D.; CAMPBELL, S. – Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. **Lancet**, **335**:1470-1, 1990.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP – **Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 196/96)**. Brasília, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Informações de Saúde. **Sistema de informações hospitalares (SIH/SUS)**. Brasília, 1999.  
[www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).

- BROWN, A.M.; KUNZE, D.L.; YATANI, A. – The agonist effect of dihydropyridines on Ca channels. **Nature**, **311(suppl.11)**:570-2, 1984.
- BUSH, T.S.; BARRET-CONNOR, E.; COWAN, L.D.; CRIQUI, M.H.; WALLACE, R.B.; SUCHINDRAN, C.M.; TYROLER, H.A.; RIFKING, B.M. – Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the lipid research clinics program follow-up study. **Circulation**, **75(suppl.6)**:1102-9, 1987.
- CACCIATORE, B.; PAAKKARI, I.; TOIVONEN, J.; TIKKANEN, M.J.; YLIKORKALA, O. – Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine resistance to blood flow. **Obstet. Gynecol.**, **92**:563-8, 1998.
- CAETANO, J.P.J.; FARIA, M.M.L.; CUNHA, E.; FALCÃO JR, J.O.A.; MARINHO, R.M. – Estudo da resistência vascular das artérias uterinas durante o climatério através da dopplerfluxometria transvaginal colorida (DTC). **Rev. Méd. Minas Gerais** **4**:23-7, 1994.
- CAETANO, J.P.J.; MARQUES, E.S.; REIS, P.A.; FALCÃO, J.O.; TÁVORA, P.F.; CAMARGOS, A.F. – Evaluation of pulsatility index of the uterine arteries in menopausal women in use of transdermal estradiol: a randomized study. **Fertility & sterility** **70**:S377-8, 1998.
- CERRI, G.G.; MÓLNAR, L.J. VELOZZO, D.C.P. – **Doppler**. São Paulo, Savier, 1996.
- COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; STAMPFER, M.J.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. – Menopause and the risk of coronary heart disease in women. **New Engl. J. Med.**, **316**:1105-10, 1987.
- COLLINS, P.; ROSANO, G.M.C.; JIANG, C.; LINDSAY, D.; SARREL, P.M.; POOLE-WILSON, P.A. – Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect? **Lancet**, **341**:1264-5, 1993.

- COLLINS, P. & BEALE, C.M. – **O papel cardioprotetor da terapia de reposição hormonal (TRH) uma atualização clínica.** Nova York, The Parthenon Publishing Group, 1997. 60p.
- CUSHMAN, M; LEGAULT, C.; BARRETT-CONNOR, E. – Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) study. **Circulation**, **100**:717-22, 1999.
- DARJ, E.; BAKOS, O.; NAESSEN, T.; PERSSON, I. – Ultrasonographic blood flow measurement in the carotid arteries in postmenopausal women. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **47**:20-5, 1999.
- DEVOR, M.; BARRETT-CONNOR, E.; RENVALL, M.; FEIGAL, D.; RAMSDELL, J. – Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. **Am. J. Med.**, **92**:275-82, 1992.
- DÖREN, M.; RUBIG, A.; BENNINK, H.J.T.C.; HOLZGREVE, W. – Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **183**:575-82, 2000.
- EVIO, S.; TIITINEN, A.; TURPEINEN, U.; YLIKORKALA, O. – Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. **Fertil. Steril.**, **74(suppl.6)**:1080-3, 2000.
- EXACOUSTOS, C.; LELLO, S.; CAPORALE, E.; MINGHETTI, M.C.; ANGELOZZI, D.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. – Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow Doppler: study in different phases of sequential therapy. **Fertil. Steril.**, **71 (suppl.3)**:536-43, 1999.

- FARISH, E.; FLETCHER, C.D.; HART, D.M.; SMITH, M.L. – Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **97**:78-82, 1990.
- FLEISCHER, A.C.; GORDON, A.N.; ENTMAN, S.S.; KEPPLER, D.M. – Transvaginal sonography of the endometrium: current and potential applications. **Crit. Rev. Diagn. Imaging**, **30(suppl.2)**:85-110, 1990.
- GANGAR, K.F.; VYAS, S.; WHITEHEAD, M.; CROOK, D.; MEIRE, H.; CAMPBELL, S. – Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. **Lancet**, **338**:839-42, 1991.
- GEBARA, O.C.E.; MITTLEMAN, M.A.; SUTHERLAND, P.; LIPINSKA, I.Ç; MATHENEY, T.; XU, P.; WELTY, F.K.; WILSON, P.W.F.; LEVY, D.; MULLER, J.E.; TOFLER, F.H. – Association between increased estrogen status and increases fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. **Circulation**, **91**:1952-8, 1995.
- GOSLING, R. G. & KING, D.H. – Ultrasound angiology. In: MARCUS, A.W.; ADAMSON, F. (eds). **Arteries and veins**. Edinburg, Churchill-Livingston, 1975. p.61-8.
- GRINBAUM, M.L. – **Avaliação do efeito da tibolona, sobre a resistência arterial, em mulheres na pós-menopausa**. São Paulo, 2000. [Tese – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo].
- GRODSTEIN, F. & STAMPFER, M.J. – The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. **Prog. Cardiovas. Dis.** **38**:199-210, 1995.
- HARRIS-YITZHAK, M.; HARRIS, A.; BEN-REFAEL, Z.; ZARFATI, D.; GARZOZI, H.J.; MARTIN, B.J. – Estrogen-replacement therapy: Effects on retrobulbar hemodynamics. **Am. J. Ophthalmol.**, **129**:623-8, 2000.

- HENDERSON, B.E.; PAGANINI-HILL, A.; ROSS, R. – Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **159**:312-7, 1988.
- HERRINGTON, D.M.; REBOUSSIN, D.M.; BROSNIHAN, K.B.; SHARP, P.C.; SHUMAKER, S.A.; SNYDER, T.E.; FURBERG, C.D.; KOWALCHUCK, G.J.; STUCKEY, T.D.; ROGERS, W.J.; GIVENS, D.H.; WATERS, D. – Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. **New Engl. J. Med.**, **343**:522-9, 2000.
- HILLARD, T.C.; BOURNE, T.H.; WHITEHEAD, M.I.; CRAYFORD, T.B.; COLLINS, W.P.; CAMPBELL, S. – Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. **Fert. Steril.**, **58(suppl.5)**:959-63, 1992.
- HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. – Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. **JAMA**, **280**:605-13, 1998.
- JACKSON, S. & VYAS, S. – A double-blind, placebo controlled study of postmenopausal oestrogen replacement therapy and carotid pulsatility index. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **105**:408-12, 1998.
- JAKAB, A.J. – Management of the menopause and HRT by ultrasound. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **71**:155-62, 1997.
- JURKOVIC, D.; ROSS, D.; ASLAM, N.; WHITEHEAD, M. – Diurnal variation in uterine artery blood flow in post-menopausal women on oestrogen hormone replacement therapy. **Hum. Reprod.**, **14 (suppl.11)**:2716-19, 1999.

- KREJZA, J.; MARIAK, Z.; HUBA, M.; WOLCZYNSKI, S.; LEWKO, J. – Effect of endogenous estrogen on blood flow through carotid arteries. **Stroke**, **32**:30-6, 2001.
- LAU, T.K.; WAN, D.; YIM, F.; SANDERSON, J.E.; HAINES, C.J. – Prospective, randomized, controlled study of the effect of hormone replacement therapy on peripheral blood flow velocity in postmenopausal women. **Fertil. Steril.**, **70**(suppl. 2):284-8, 1998.
- LOBO, R.A. – Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism**, **73**(suppl.6):925-30, 1991.
- LOBO, R.A. & SPEROFF, L. – International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. **Fertil. Steril.**, **61**:592-5, 1994.
- LUCKAS, M.J.M.; GLEEVE, T.; BILJAN, M.M.; BUCKETT, W. M.; AIRD, I.A.; DRAKELEY, A.; KINGSLAND, C.R. – The effect of progestagens on the carotid artery pulsatility index in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. **Eur. J. Obstet. Gynecol.**, **76**:221-4, 1998.
- MARSH, M.S.; BOURNE, T.H.; WHITEHEAD, M.I.; COLLINS, W.P.; CAMPBELL, S. – The temporal effect of progestogen on uterine artery pulsatility index in postmenopausal women receiving sequential hormone replacement therapy. **Fertil. Steril.**, **62** (suppl.4): 771-4, 1994.
- MATTHEWS, K.A.; MEILAHN, E.; KULLER, L.H.; KELSEY S.F.; CAGGIULA, A.W.; WING, R.R. – Menopause and risk factors for coronary heart disease. **New Engl. J. Med.**, **321**:641-6, 1989.



- MOSCA, L.; COLLINS, P.; HERRINGTON, D. M.; MENDELSON, M. E.; PASTERNAK, R.C.; ROBERTSON, R.M.; SCHENCK-GUSTAFSSON, K.S.; SMITH, S.C.; TAUBERT, K.A.; WENGER, N.K. – Hormone replacement therapy and cardiovascular disease – A statement for healthcare professionals from the American heart association. **Circulation**, **104**:499-503, 2001.
- MUCK, A O.; SEEGER, H.; KORTE, K.; LIPPERT, T. H. – Cardiovascular protection by postmenopausal estrogen replacement therapy: possible mechanisms of the estrogen action. **Clin. Exp. Obst. Gyn.**, **21(suppl.3)**:143-9, 1994.
- NAESSEN, T. & BAKOS, O. – Carotid vascular resistance in long-term estrogen users. **Obstet. Gynecol.**, **97**:327-32, 2001.
- ÖZSENER, S.; SAGOL, S.; OZTEKIN, K.; BILGIN, O. – The effect of continuous combined oral estradiol and norethisterone on the renal and internal carotid artery pulsatility indices in postmenopausal women. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **69**:281-2, 2000.
- PENOTTI, M.; NENCIONI, T.; GABRIELLI, L.; FARINA, M.; CASTIGLIOLI, E.; POLVANI, F. – Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169**:1226-32, 1993.
- PENOTTI, M.; FARINA, M.; CASTIGLIONI, E.; GAFFURI, B.; BARLETTA, L.; GABRIELLI, L.; VIGNALI, M. – Alteration in the pulsatility index values of the internal carotid and middle cerebral arteries after suspension of postmenopausal hormone replacement therapy: A randomized crossover study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **175**:606-11, 1996.
- PETITTI, D.B. – Hormone replacement therapy and heart disease prevention. **JAMA**, **280 (suppl.7)**:650-1. 1998.

- POCOCK, S. J. – **Clinical trials. A practical approach**. Chichester, John Wiley & Sons, 1987, 266 p.
- POURCELOT, L. – Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. Ins: Peronneau P, (ed.). **Velocimetrie ultrasonore Doppler**. Paris, Inserm, 1974. p.784-5.
- PRADO, M.F.M. – **Estudo Doppler das artérias uterinas na pós-menopausa**. Ribeirão Preto, SP, 2000. [Dissertação – Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP].
- ROZENBERG, S.; TWAGIRAYEZU, P.; VYANKADONDERA, J.V.; HOTINSKY, A.; VAN RYSELBERG, M. – Effect of estrogen replacement therapy with or without concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs on pulsatility and resistance index of uterine arteries in healthy postmenopausal women. **Int. J. Fertil., 42(suppl.4):240-4**, 1997.
- SCHEFFE, H. – **The analysis of variance**. WUILEY J. New York, 1999. 477p.
- STAMPFER, M.J.; WILLETT, W.G.; GOLDITZ, G.A.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, C.H. – A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. **New Engl. J. Med., 313:1044-9**, 1985.
- STEVENSON, J.C.; CROOK, D.; GODSLAND, I.F. – Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. **Atherosclerosis, 98:83-90**, 1993.
- TAYLOR, K. J. & HOLLAND, S. – Doppler US. Part I – Basic principles, instrumentation, and pitfalls. **Radiology, 174(suppl.2):297-307**, 1990.

THE WRITING GROUP OF THE PEPI TRIAL – Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. **JAMA**, **273**:199-208, 1995.

VAN BAAL, W.M.; KENEMANS, P.; STCHOUWER, C.D.A.; PETERS-MULLER, E.R.A.; VAN VUGT, J.M.G.; VAN MOOREN, M.J. – Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **181**:1365-73, 1999.

VOIGHT, L. F.; WEISS, N. S.; CHU, J.; DALING, J.; MCKINIGHT, B.; VANDELLE, G. – Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. **Lancet**, **338**:274-7, 1991.

WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F.M. – Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. **New Engl. J. Med.**, **1**:1196-204, 1991.

WHEBA, S.; ALDRIGHI, J.M.; FERNANDES, C.E.; FERREIRA, J.A.S.; SANTOS, B.N.; AMARO, O.; LIMA, S.M.R.R. – Progestogênios na terapêutica de reposição hormonal no climatério. **Reprodução** **7**:34-40, 1992.

YLIKORKALA, O.; CACCIATORE, B.; PAAKKARI, I.; TIKKANEN, M.J.; VINIKKA, L.; TOIVONEN, J. – The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. **Fertil. Steril.**, **69**:883-8, 1998.

## 8. Bibliografia de Normatizações

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4ª ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98.

## 9. Anexos

---

### 9.1. Anexo 1 – Lista de Verificação

	Inclusão	Exclusão
Possui idade em anos completos entre 45 e 65?	Sim	Não
Está sem menstruar há pelo menos 12 meses?	Sim	Não
Recebeu TRH nos últimos 6 meses?	Não	Sim
Possui ovário e útero intacto (sem manipulação cirúrgica de qualquer espécie, exceto cesárea)?	Sim	Não
FSH superior a 30 UI/L?	Sim	Não
PA é menor que 155 mmHg X 110 mmHg	Sim	Não
Possui câncer de mama, ou qualquer outro tumor estrogênio/dependente?	Não	Sim
À ecografia transvaginal o útero, os ovários e o endométrio estão livres de patologias?	Sim	Não
Espessura endometrial à ecografia é inferior a 5mm?	Sim	Não
Glicemia inferior a 110 mg/dl?	Sim	Não
Função hepática normal ou disfunção leve?	Não	Sim
História anterior de tromboembolismo?	Não	Sim

## 9.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL COM ESTROGÊNIOS POR VIA ORAL E ÍNDICES DE PULSATILIDADE DA ARTÉRIA UTERINA E ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA NA PÓS-MENOPAUSA

Eu \_\_\_\_\_, abaixo-assinada, concordo em participar voluntariamente do estudo para avaliar se os remédios com hormônios usados para tratamento da menopausa interferem na circulação do sangue. Sei que me encontro na menopausa, e que minha participação consiste em usar um remédio que normalmente se usa para o tratamento da menopausa. Estou ciente de que a justificativa é que ainda não está provado que os hormônios trazem benefício para a circulação e que o objetivo do estudo é observar se irá ocorrer melhora na circulação do sangue em meu corpo com o uso do remédio. Durante esse tempo, realizarei exames de sangue para avaliar a quantidade de hormônios e gordura no sangue e exames de ultra-som transvaginal do útero, e dos vasos do pescoço para saber como se comportará minha circulação com o remédio. Sei que os exames serão realizados a cada visita; no início, com 1 mês e 3 meses. Também fui informada de que junto comigo um total de 80 mulheres receberão os remédios e que cada mulher receberá ou hormônios que se usam habitualmente para reposição hormonal ou um outro remédio que não possui efeito nenhum e não faz mal a saúde, chamado placebo; dependendo da ordem em que eu entrar no estudo seguindo uma lista que estará nas mãos do homem da farmácia. Os remédios deverão ser tomados todos os dias enquanto durar o estudo. Fui ainda esclarecida que o remédio para menopausa poderá provocar náuseas, inchaço nas mamas e discreto ganho de peso e, nesse caso, serei adequadamente orientada. Fui informada de que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e que, caso não queira participar, isso em nada prejudicará meu atendimento médico. Durante o estudo receberei auxílio para custear o transporte entre meu domicílio e o Hospital e para alimentação na forma de vale/transporte e vale/refeição. Também fui informada que posso abandonar o estudo a hora que eu quiser sem que isto prejudique o meu tratamento no hospital. Caso eu não compareça às consultas marcadas poderei ser convocada por telefone ou telegrama. Para qualquer esclarecimento poderei procurar o Dr. Felipe Lazar Júnior, no Setor de Ultra-som, fone (011) 292-4188, das 8 às 12 horas.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_\_.

Assinatura da mulher: \_\_\_\_\_

Nome do médico: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico: \_\_\_\_\_

### 9.3. Anexo 3 – Ficha Clínica

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Nº estudo: \_\_\_\_\_

Nº registro: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_

.....

Nº estudo: \_\_\_\_\_ DUM: 0 / /

Idade: 1 anos Altura: 2 cm Peso: 3 Kg

Tempo: 0 Data 4 / /

FQ: 5 bpm PA: 6 / 7 mmHg

Estradiol Sérico: 8 pg/ml Colesterol Total: 9 mg/dl

HDL: 10 mg/dl LDL: 11 mg/dl VLDL: 12 mg/dl

Espessura do Endométrio: 13 mm Triglicérides: 14 mg/dl

PI ACI D: 15 , PI ACI E: 16 ,

PI AU D: 17 , PI AU E: 18 ,

**Tempo: 4 semanas**

Data 19 / /

Quantos dias deixou de tomar o remédio? 20 FQ: 21 bpm

Peso: 22 Kg PA: 23 / 24 mmHg

Estradiol Sérico: 25 pg/ml Colesterol Total: 26 mg/dl

HDL: 27 mg/dl LDL: 28 mg/dl VLDL: 29 mg/dl

Espessura do Endométrio: 30 mm Triglicérides: 31 mg/dl

PI ACI D: 32 , PI ACI E: 33 ,

PI AU D: 34 , PI AU E: 35 ,

**Tempo: 12 semanas**

Data 36 / /

Quantos dias deixou de tomar o remédio? 37 FQ: 38 bpm

Peso: 39 Kg PA: 40 / 41 mmHg

Estradiol Sérico: 42 pg/ml Colesterol Total: 43 mg/dl

HDL: 44 mg/dl LDL: 45 mg/dl VLDL: 46 mg/dl

Espessura do Endométrio: 47 mm Triglicérides: 48 mg/dl

PI ACI D: 49 , PI ACI E: 50 ,

PI AU D: 51 , PI AU E: 52 ,